


CHRISTO ET ECLESIAE
VE RI TAS
SIGILLVM·ACADEMIAE·HARVARDIANAE·IN·NOV·ANG·







BIBLIOTHEK DES ARZTES.

EINE SAMMLUNG MEDIZINISCHER LEHRBÜCHER

FÜR

STUDIERENDE UND PRAKTIKER.



LEHRBUCH

DER

INTOXIKATIONEN

VON

DR. RUDOLF KOBERT,
Kaiserlich Russischem Staatsrat, ordentlichem Professor für Pharmakologie und physiologische Chemie der Universität Rostock.

Zweite durchweg neu bearbeitete Auflage.

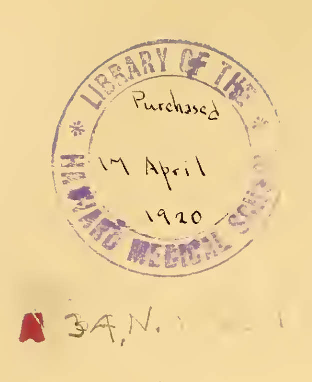
ZWEI BÄNDE.

II. BAND: SPEZIELLER TEIL.

MIT 142 ABBILDUNGEN IM TEXT.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1906.



Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

SEINEM HOCHVEREHRTEN GÖNNER

Herrn Hofrat Prof. Dr. ERNST LUDWIG,

DIREKTOR DES MEDIZINISCH-CHEMISCHEN INSTITUTES
DER UNIVERSITÄT WIEN

IN GRÖSSTER HOCHACHTUNG UND DANKBARKEIT

GEWIDMET

VOM VERFASSER.



Inhaltsverzeichnis.

Zweite Abteilung: **Blutgifte.**

Dritte Abteilung: **Gifte, welche ohne schwere anatomische Veränderungen zu verursachen töten können.**

Verzeichnis der Abbildungen.

Einteilung.

Man kann vom Standpunkte des praktischen Arztes aus ohne Zwang die sämtlichen Gifte hinsichtlich der bei akuter Wirkung von ihnen hervorgerufenen Störungen in drei Gruppen einteilen.

Die erste Gruppe umfasst diejenigen Gifte, welche meist an der Applikationsstelle oder an der Ausscheidungsstelle aus dem Organismus oder in sonst irgend welchem Organe schon makroskopisch sichtbare grobe Veränderungen anatomischer Art beim Menschen hervorrufen und dadurch selbst von einem wenig geübten Arzte leicht diagnostiziert werden können.

Die zweite Gruppe umfasst diejenigen Gifte, welche bei Versuchen im Reagenzglas, sowie auch häufig bei Vergiftungen von Tieren und Menschen in erster Linie das Blut alterieren, ohne dass sie an der Applikationsstelle grobe anatomische Veränderungen zu machen brauchten. Sekundär entstehen infolge der Blutveränderung oder analog der Veränderung des Blutes, falls der Mensch nicht sehr schnell stirbt, auch Veränderungen des Centralnervensystems, der Niere, des Darmes, der Gefässe etc., aber diese Wirkungen kommen zum grossen Teile nicht dem Gifte an sich, sondern den Zersetzungs- und Umwandlungsprodukten des Blutes zu.

Die dritte Gruppe endlich umfasst diejenigen Gifte, welche bei akuter Vergiftung beim Menschen, ohne auffallende anatomische Veränderungen der Organe oder des Blutes veranlasst zu haben, tödlich wirken können. Ihre Primärwirkung erstreckt sich entweder auf das Centralnervensystem oder auf das Herz. Dass natürlich auch diese Mittel Störungen anatomischer Art hervorbringen, ist zu vermuten; unsere jetzige Technik ist nur noch nicht ausgebildet genug, um diese feinen Veränderungen auf grob anatomischem Wege nachzuweisen.

Ich halte die Einteilung in diese drei Gruppen für praktischer, als wenn ich lediglich nach chemischen Gesichtspunkten z. B. in organische und in unorganische Gifte einteilen wollte. Aus rein praktischen Gründen empfiehlt es sich, in nachstehendem Buche den genannten drei Gruppen noch drei andere folgen zu lassen, welche streng genommen in den drei ersten schon mit enthalten sind.

In eine vierte Gruppe wollen wir diejenigen Stoffwechselprodukte zusammenfassen, welche für die theoretische oder praktische Toxikologie von Bedeutung sind.

Eine fünfte Gruppe soll die in Nahrungsmitteln, Genussmitteln und Gebrauchsgegenständen besonders häufig vorkommenden Gifte enthalten.

Eine sechste Gruppe endlich wird die wichtigsten Gifttiere geordnet vorführen.

Erste Abteilung.

Stoffe, welche schwere anatomische Veränderungen einzelner Organe veranlassen können.

Dass bei kleinen Dosen auch der hier in Betracht kommenden Gifte entsprechend den geringen physiologischen Wirkungen nur geringe oder mit unseren jetzigen Hilfsmitteln gar nicht sichtbare anatomische Veränderungen eintreten, ist leicht verständlich. Bei grossen Dosen, von denen hier natürlich in erster Linie die Rede ist, fehlen anatomische Veränderungen jedoch kaum jemals. Wie schon oben gesagt wurde, können unsere Gifte verschiedene Organe angreifen. Weitaus die meisten veranlassen grobe Veränderungen der Applikationsstelle, also z. B. Mund und Magen. Viele verändern auch die Ausscheidungspforte, also namentlich die Niere und die Dickdarmschleimhaut. Einige wenige bringen bei richtiger Dosierung die Hauptveränderungen in noch anderen Organen hervor; hierher gehören z. B. die bei Ergotismus gangraenosus und bei Pellagra auftretenden Veränderungen der Haut und der Endglieder. Nach diesen Gesichtspunkten in drei Unterabteilungen einzuteilen ist aber nicht praktisch, da je nach der Dosierung der Sitz der Veränderungen ein verschiedener sein kann und da zu viele Uebergänge vorkommen. Wir werden vielmehr folgende fünf Unterabteilungen machen: I. Den Arzt interessierende Sauerstoffsäuren und deren irritierende Derivate. II. Die Halogene und deren reizende Verbindungen. III. Die irritierenden Verbindungen der Alkalien, alkalischen Erden und Erdmetalle. IV. Die reizenden Verbindungen der Schwermetalle. V. Die noch unbesprochenen Elemente der Stickstoffgruppe. VI. Die irritierend wirkenden organischen Stoffe, auch wenn sie weder Säuren noch Basen sind.

Das allen sechs Gruppen Gemeinsame ist, dass sie an der Applikationsstelle, an der Ausscheidungsstelle oder sonst wo oder an mehreren Stellen hintereinander Entzündung[1]), bezw. Eiterung, ja

---

[1]) R. Cohnheim, Ueber Entzündung und Eiterung. Virch. Arch. Bd. **40**, 1867, p. 1. — Dubler, Ein Beitrag zur Lehre von der Eiterung. Zweite Aufl. Basel 1890. — A. Kronacher, Die Aetiologie und das Wesen der akuten eitrigen Entzündung. Jena 1891. Mit 2 Tafeln. — J. Roemer, Die chemische Reizbarkeit der tierischen Zelle. Virch. Arch. Bd. **128**, p. 58. — S. Samuel, Ueber anämische, hyperämische und neurotische Entzündungen. Ebenda Bd. **121**, 1890, p. 396. — Derselbe, Die Selbstheilung der Entzündungen und ihre Grenzen. Ebenda Bd. **126**, 1891, p. 81. — E. Metschnikoff, Zur vergl. Pathologie der Entzündung. Virchow-Festschrift Bd. **2**, 1891, p. 1 und als englische Monographie

Nekrose erregen. Wir müssen daher auf diese Begriffe hier genauer eingehen; ich verweise dabei zunächst auf das in diesem Lehrbuche (Bd. I, S. 31, 80, 111 u. 196) bereits Besprochene, was nicht nochmals wiederholt werden soll.

Als das die Entzündung Bedingende ist für alle unsere Gifte in erster Instanz ein chemischer Reiz, welcher vom Gift ausgeht und benachbarte oder ferner gelegene Zellterritorien trifft, anzusehen. Bei den Aetzsäuren, Aetzbasen und Aetzsalzen ist ein solcher Reiz leicht verständlich, weil diese Stoffe eben alle chemisch aktiv sind. Für unser chemisches Verständnis unbegreiflich bleibt aber der Reiz, welchen z. B. ein Zehntel Milligramm Kantharidin oder ein Tröpfchen Krotonöl auf das umgebende Gewebe ausübt, denn diese Stoffe wirken im Reagenzglas so gut wie nicht. In richtiger Erkenntnis ihrer physiologischen Reizwirkung hat sie die Pharmakotherapie schon früherer Jahrhunderte als Acria zusammengefasst. Einige Stoffe, wie z. B. Aleuronat (d. h. Klebereiweiss) und Protalbumosen[1]) machen bei Einspritzung in die Bauchhöhle nach H. Buchner eine zellenreiche entzündliche Ausschwitzung, sind innerlich verabfolgt aber überhaupt nicht giftig, sondern gehören zu den Nahrungs- und Arzneimitteln und werden daher hier nicht weiter besprochen werden. Einige andere Stoffe besitzen neben unzweifelhaft entzündungerregenden Eigenschaften schon in kleinen Dosen auch noch sehr erhebliche Giftwirkung für das Centralnervensystem (z. B. Veratrin, Akonitin) oder für das Herz (z. B. Digitoxin) oder für das Blut (z. B. Abrin) und werden daher besser bei den Nerven-, Herz- und Blutgiften besprochen werden.

Allen hierher gehörigen Stoffen gemeinsam ist, dass sie teils auf der äussern Haut, teils auf Schleimhäuten (und zwar speziell namentlich im Darmkanal), teils im subkutanen Bindegewebe zunächst eine Gefässerweiterung veranlassen. Diese verursacht ihrerseits Hyperämie, welche sich in Rötung, Schwellung und Temperaturerhöhung der betreffenden Körperstelle ausspricht. Dabei kann der Prozess stehen bleiben und, ohne Schaden verursacht zu haben, rückgängig werden. Geht die irritierende Wirkung des Giftes aber weiter, so erfolgt Austritt von gerinnungsfähigem Serum, d. h. von sogen. Plasma aus den Kapillaren, resp. der Abfluss der Ernährungsflüssigkeit der Gewebe, d. h. der Lymphe, erfolgt nicht mehr proportional dem Zufluss. Dadurch kommt es zu Oedem. Aus dem Plasma kann sich durch Gerinnung Fibrin abscheiden. Sehr

---

London 1893. — Ed. Pochmann, Eine Theorie der Entzündung. Wien 1893. — H. Buchner, M. m. W. 1894, p. 498 u. 589. — J. Eberth, Kern- und Zellteilung während der Entzündung. Ebenda Bd. **2**, 1891, p. 75; ref. in Schm. Jb. Bd. **235**, 1892, p. 124—127. — L. Ranvier, De l'origine des cellules du pus et du rôle de ces éléments dans les tissus enflammés. Compt. rend. **112**, 1891, p. 17. — G. Schrakamp, Ueber Beziehungen zwischen Muskelzuckung und Entzündung. Lübeck 1891. (Mir unklar.) — Derselbe, Wo steckt das erste Glied der Entzündung? Virch. Arch. Bd. **131**, 1893, p. 379 (Versuche mit Tuberkulin). — M. Letulle, Inflammation et hypertrophie inflammatoire. Arch. gén. 1892, p. 403. — Derselbe, Études anatomo-pathologiques sur l'inflammation, avec 12 planches. Paris 1893. (Diese Schrift enthält ausser eigenen Versuchen auch eine übersichtliche Wiedergabe der von den deutschen Autoren stark abweichenden Meinungen der Franzosen.) — R. Klemensiewicz, Ueber Entzündung und Eiterung; histol. Unters. an der Amphibienhaut. Festschrift für Rollett, Jena 1893. — E. Ziegler, Beiträge Bd. **12**, 1893; Deutsche Klinik am E. d. Jahrh. Wien 1903. — L. Schumacher, Pharmakol. Studien über die Auswanderung farbloser Blutkörperchen. Dorp. Arb. Bd. **10**, 1894, p. 1 (mit hist. Uebersicht und Versuchen über Chinin etc.). — R. Winternitz, Ueber Allgemeinwirkung örtlich reizender Stoffe. Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 77. — Ziegler, Eul. Realenc. Bd. **7**, 1895, p. 68 (Uebersicht über 135 Arbeiten). — R. Heinz, Entzündung seröser Häute. M. m. W. 1900, Nr. 7 u. Nr. 20 (Muscatello); ebenda 1901, Nr. 15; Virch. Arch. Bd. **151**, p. 45 u. Bd. **160**, p. 365. — H. Coenen, Aleuronatpleuritis. Virch. Arch. Bd. **163**, 1901, p. 84. — B. Wessling, Pharmakol. Beiträge zur Entzündungsfrage. Diss. Breslau 1898. — F. Marchand, Der Prozess der Wundheilung. Stuttgart 1901 (mit erschöpfender Lit.). — Alex. Maximo, Zieglers Beitr. Bd. **32**, 1902, Suppl. 5 und Bd. **34**, 1903, p. 153.

[1]) Marcel Labbé, Presse méd. 1903, Nr. 57.

bald pflegt auf den Austritt des Plasma ein Stadium der Emigration weisser Blutkörperchen zu folgen. Ueber das Zustandekommen dieser Emigration unter dem Einflusse von mechanischen, chemischen und pharmakologischen Reizen sowie unter der Einwirkung von Mikroorganismen ist viel gestritten worden. Den Schlüssel zum Verständnis dieses Vorgangs hat namentlich R. Cohnheim[1]) gegeben, indem er zeigte, dass die bis dahin bei der Entzündung lediglich durch Zellproliferation des Bindegewebes entstanden gedachten Entzündungszellen z. T. nichts anderes sind als weisse Blutkörperchen, welche aus den Blutgefässen durch die Wandungen hindurch nach aussen ins Gewebe treten. Der sogen. Cohnheimsche Versuch wurde seitdem unzählige Male an der Zunge oder dem Mesenterium des Frosches wie auch am Mesenterium warmblütiger Tiere ausgeführt, aber sehr verschieden gedeutet. Da diese Deutung auch für die Lehre von den Intoxikationen von allergrösstem Belang ist, müssen wir spezieller darauf eingehen. Die Auswanderung erfolgt nach der ursprünglichen Cohnheimschen Ansicht durch aktives Durchtreten der Leukocyten. Siehe Fig. 11 im ersten Bande dieses Buches, S. 62. Cohnheim[1]) verliess aber später diese seine erste und mit so viel Eifer gegen zahlreiche Angreifer verteidigte Ansicht selbst und trat der von E. Hering[2]) und A. Schklarewsky[3]) bei, wonach die Emigration der Leukocyten als eine Filtration von Klümpchen kolloider Substanz durch den Blutdruck, also als ein passives Durchgepresstwerden durch die alterierten Gefässwandungen zu betrachten ist. Als entscheidenden Grund führt er die Beobachtung an, dass die lebhaft vor sich gehende Auswanderung sofort vollkommen sistiert wird, wenn man z. B. durch Abklemmen der Hauptarterie den Blutstrom zum Stillstand bringt, also den Blutdruck aufhebt. Die Thatsache dieses scheinbar für die Hering-Schklarewskysche Lehre sprechenden Versuches ist nicht zu leugnen, aber über die Deutung des Phänomens kann man sehr wohl streiten. Cohnheim giebt ohne weiteres zu, dass das Schwinden des Blutdruckes die Auswanderung aufhebe; nun hört aber mit dem Blutdrucke und dem Blutstrome auch die Sauerstoffzufuhr auf, während gerade in entzündeten Geweben ein sehr starker Sauerstoffverbrauch vermutet werden darf, und Binz z. B. hat daher das Aufhören der Auswanderung als eine Folge der Sauerstoffverarmung der Leukocyten[4]) aufgefasst. Zum Beweis der Richtigkeit seiner Ansicht führt Binz eine Beobachtung von Heller[5]) an, welcher an Gefässtrecken, in denen die Zirkulation stockte, und die nur zahlreiche farblose, aber keine roten Blutkörperchen enthielten, niemals Auswanderung vor sich gehen sah, während dies bekanntlich sehr wohl der Fall ist an Gefässen, die bei erhaltenem Blutdruck innerhalb der farblosen Randzone weisser Blutkörperchen zufällig zur Ruhe gekommene rote enthalten. Indessen sollte man nach Th. Leber[6]) doch meinen, wie zuerst C. A. Pekelharing[7]) mit Recht eingeworfen hat, dass in der von roten Blutkörperchen freien Gefässstrecke, neben welcher die Zirkulation weiter geht, mindestens so viel O_2 enthalten sein müsse als in dem benachbarten Gewebe, in welchem doch die Leukocyten sich munter fortbewegen. Ferner erlischt nach Engelmann[8]) die Beweglichkeit der Leukocyten selbst in reinem H-Gas erst nach 2 Stunden. Dementsprechend fand auch Pekelharing in einem Tropfen Froschlymphe, welcher auf dem Objektträger unter Deckglas und Paraffinverschluss gehalten wurde, noch nach mehreren Stunden Spontanbewegungen. Fällt damit auch die Möglichkeit, das Stillstehen der Auswanderung lediglich durch Sauerstoffverarmung zu erklären, dahin, so sind doch noch andere Deutungen möglich. Eine zweite solche gab z. B. v. Recklinghausen[9]). Nach ihm wird durch den Arterienverschluss die Randzone zersprengt, in welcher sich beim Cohnheimschen Versuche die Leukocyten ansammeln, und diese werden jetzt unregelmässig im Gefässlumen

---

[1]) Vorlesungen über allg. Pathol., zweite Aufl. (Berlin 1882), Bd. **1**, p. 280.
[2]) Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. **56**, 1867 und Bd. **57**, 1868, Abt. 2.
[3]) Pflüg. Arch. Bd. **1**, 1869, p. 603 und 657.
[4]) Virch. Arch. Bd. **59**, 1874, p. 293 und Bd. **73**, 1878, p. 181.
[5]) Unters. über die feineren Vorgänge bei der Entzündung. Erlangen 1869.
[6]) Th. Leber, Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungerregenden Schädlichkeiten (Leipzig 1891), p. 470.
[7]) Virch. Arch. Bd. **104**, 1886, p. 245.
[8]) Hermanns Handbuch d. Phys. I. 1, 1879, p. 362.
[9]) Handbuch d. allgem. Pathologie (Stuttgart 1883) p. 225.

verteilt; auch falle die mechanische Einwirkung weg, welche vorher das Blutkörperchen an die Wand anschmiegte. Wir haben hier nicht zu untersuchen, inwieweit diese Deutung richtig ist; jedenfalls aber liegen nach Leber doch dafür Beweise genug vor, dass zum Zustandekommen der Durchwanderung der Gefässwand ein Ueberdruck nicht unbedingt nötig ist. Es lehren dies z. B. die Beobachtungen von v. Recklinghausen und Saviotti[1]), welche Forscher beim Frosch kontraktile Pigmentzellen von aussen her in die Gefässe — also dem Blutdruck entgegen — eindringen sahen. Ferner zeigen dies die Beobachtungen von Lavdowsky[2]), welcher Auswanderung erfolgen sah, auch wenn die Zelle das enge Gefässlumen vollständig ausfüllte, so dass ein von innen her auf sie ausgeübter Druck ausgeschlossen war. Dass wirklich bei dem Durchtritt der Wanderzellen deren amöboide Bewegungen einen sehr wesentlichen Faktor bilden, geht aus dem genauen Studium der Arbeiten von Heller, v. Recklinghausen und Lavdowsky unbedingt hervor. Dass es trotz der Randschichtbildung unter Umständen nicht zur Emigration kommt, hat Binz[3]) durch seine Versuche mit Chinin deutlich bewiesen. Dieses Mittel lähmt die Eigenbewegungen und dadurch den Durchtritt der Leukocyten. Später haben Pekelharing (l. c.) und H. Köhler[4]) wahrscheinlich zu machen gesucht, dass hier die Hemmung der Auswanderung anders zu erklären sei und zwar ersterer durch Beschleunigung der Zirkulation und letzterer umgekehrt durch Sinken des Blutdrucks und dadurch aufgehobene Zirkulation. Disselhorst[5]) fand bei Wiederholung der Versuche von Pekelharing, dass Chinin, Karbolsäure, Salicylsäure und Sublimat Erweiterung der Venen und Stromverlangsamung (nicht -aufhebung) bewirken und dass dabei zwar Randstellung der Leukocyten, aber weder Emigration noch selbst ein nennenswertes Anhaften der Leukocyten an der Gefässwand zu stande kommt. Dieselbe Beobachtung hat auch Appert[6]) für Chinin gemacht und Schumacher[7]) hat sie bestätigt. Somit ist bewiesen, dass das Chinin in der That dadurch den Cohnheimschen Auswanderungsversuch unmöglich macht, dass es die Vitalität und Bewegungsfähigkeit der weissen Blutkörperchen — unabhängig vom Blutstrom — abschwächt. In gleichem Sinne ist wohl auch die Beobachtung von Thoma[8]) zu deuten, dass beim Frosch durch Berieseln einer Wunde mit 1,5%iger Kochsalzlösung die Auswanderung der Leukocyten völlig sistiert wird, um erst bei Vertauschung der Flüssigkeit gegen eine 0,75%ige wiederzukehren. Diese Wirkung beruht auf der Lähmung der Bewegungsfähigkeit der Leukocyten durch die nicht isotonische Kochsalzlösung.

Seit wir verschiedene Arten von Leukocyten kennen, müssen wir uns natürlich fragen, von welcher Art die bei dem Auswanderungsversuch auftretenden sind. Nach A. Pappenheim[9]) handelt es sich bei der Emigration lediglich um multinukleäre Leukocyten. Bei einer wirklichen Entzündung am warmblütigen Tiere und am Menschen durch Gifte oder durch Mikroben oder durch Trauma finden wir aber neben diesen multinukleären Leukocyten stets auch andere Arten von Rundzellen, von denen man einen grossen Teil jetzt als Plasmazellen[10]) bezeichnet und die sich nach Pappenheim mit den erwachten

---

[1]) Med. Cbl. 1870, Nr. 10—11. [2]) Virch. Arch. Bd. **97**, 1884, p. 188.

[3]) C. Binz, Arch. f. mikr. Anat. Bd. **2**, 1867. Derselbe, Exp. Unters. über das Wesen der Chininwirkung (mit instruktiven Abbildungen). Berlin 1868. Ferner derselbe, Virch. Arch. Bd. **73**, 1878, p. 181, und Bd. **89**, 1882, p. 389. — C. Scharrenbroich, Das Chinin als Antiphlogistikum. Diss. Bonn 1867 und Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 33.

[4]) Zeitschr. f. d. ges. Naturwissenschaften, hrsgbn. von Giebel, Bd. **49**, p. 106.

[5]) Virch. Arch. Bd. **113**, 1888, p. 95.

[6]) Ibid. Bd. **71**, 1877, p. 364.

[7]) Dorp. pharmakol. Inst. Arb. Bd. **10**, 1894, p. 65.

[8]) Virch. Arch. Bd. **62**, 1875, p. 1.

[9]) Monatsh. f. prakt. Dermat. Bd. **33**, 1901, Heft 2 u. 7; Virch. Arch. Bd. **165**, 1901, p. 365; Bd. **166**, 1901, p. 424; Bd. **169**, 1902, p. 372. (In Bd. **166** wichtige Tabelle der hämatogenen und histiogenen Rundzellen.)

[10]) Marschalko, Sammelreferat über Plasmazellen in Path. Cbl. Bd. **10**, 1899, p. 851. (M. machte Versuche mit Karbolsäureinjektion in die Leber.) — E. Kompecher, Zieglers Beitr. Bd. **24**, 1898, p. 163. — Enderlen & Justi, Zur Kenntnis der Unnaschen Plasmazellen. D. Z. f. Chir. Bd. **62**, 1902.

Schlummerzellen des Bindegewebes von P. Grawitz[1]) decken sollen, während Arth. Schlesinger[2]) in ihnen lediglich in der Form veränderte grosse und kleine Lymphocyten erblickt. Der Name Plasmazellen ist seinerzeit von Waldeyer für gewisse protoplasmareiche Zellen gewisser Organe und Gewebe geschaffen und von P. G. Unna auf Zellen rundlicher und unregelmässiger Form, welche sich gegen Methylenblau eigenartig verhalten und namentlich im Granulationsgewebe bei Lupus und einigen anderen Hautkrankheiten vorkommen, übertragen worden. Unna sowie seine Schüler van der Speck und Hodara glaubten anfangs, dass alle Plasmazellen bindegewebiger Herkunft seien, während Unna jetzt für einen Teil derselben andere Herkunft nicht mehr bestreitet. Die Ehrlichschen Mastzellen haben nach Marchand[3]) nicht so regelmässige Anordnung und Form der Körner und ein anderes tinktorielles Verhalten der Granula als die Plasmazellen. Ich habe den Beweis, dass im Entzündungsgewebe neben histiogenen Rundzellen auch hämatogene vorkommen, dadurch erbracht, dass ich mit Wessling (l. c.) Fröschen geeignete Eisen- oder Silbersalze einspritzte und nach Resorption derselben den Cohnheimschen Entzündungsversuch anstellte. Da sich dabei im entzündeten Gewebe auf mikrochemischem Wege neben metallfreien Rundzellen auch metallbeladene nachweisen liessen, kann die Herkunft der letzteren aus den Gefässen, in denen das Metall zirkulierte, nicht wohl bestritten werden. — Keinen Fortschritt unserer Erkenntnis bildet die Lehre von Pawlinoff[4]). Dieser Autor fasst die Entzündung als eine Entdifferenzierung der Gewebe und als eine Rückkehr derselben zum Embryonalzustand auf, da in diesem Zustande ihnen eine grössere Lebensfähigkeit innewohne. Nach ihm sind also alle farblosen Entzündungszellen gleichwertige Embryonalzellen.

Es ist bekannt, dass bei der Entzündung ausser den farblosen auch rote Blutkörperchen, wenn auch in viel geringerer Anzahl, die Gefässwand durchsetzen und zwar in der Regel an Stellen, wo vorher Leukocyten durchgetreten sind. Als Durchgangsstellen dienen, wie J. Arnold[5]) gezeigt hat, die Intercellularlücken zwischen den Gefässendothelien, d. h. die sogen. Stomata oder Stigmata der Kittsubstanz. Diese Diapedese[6]) der bewegungslosen roten Blutkörperchen, welche nach Cohnheim[7]) und nach Arnold[8]) bei venöser Stauung viel reichlicher erfolgt als bei der Entzündung, beweist, dass der Filtrationsdruck in der That im stande ist, weiche Protoplasmaklümpchen zwischen den Gefässendothelien hindurchzupressen, und so wird bei der Entzündung dem Blutdruck wohl eine begünstigende Wirkung auch für den Durchtritt der Leukocyten zuzuschreiben sein. Die Bedeutung dieses Faktors wird aber bei der Entzündung dadurch wesentlich verringert, dass dabei der Druck in den betroffenen Gefässen oft nicht nur nicht gesteigert, sondern im Gegenteil herabgesetzt ist.

Dafür macht sich hier aber ein anderes Moment geltend, welches die Herabsetzung des Blutdrucks zu kompensieren mehr als geeignet ist, nämlich eine grössere Durchlässigkeit der alterierten Gefässwandungen. Dieses Moment ist von Cohnheim ganz besonders hervorgehoben worden, ohne dass er im stande gewesen wäre, dessen Vorhandensein direkt nachzuweisen. Aber Arnold und Thoma ist schon vor Jahren der Nachweis gelungen, dass bei der Entzündung die Kittleisten zwischen den Gefässendothelien verbreitert und die darin befindlichen Stigmata vergrössert und zahlreicher geworden sind, so dass dabei auch gelöste kolloide Stoffe ihren Weg nach aussen finden. Diese

---

[1]) Ueber die schlummernden Zellen des Bindegewebes und ihr Verhalten bei progressiven Ernährungsstörungen. Virch. Arch. Bd. **127**, 1892, p. 96.

[2]) Ueber Plasmazellen und Lymphocyten. Virch. Arch. Bd. **169**, 1902, p. 428.

[3]) In dem schon S. 3 citierten Werke. Dieses kann überhaupt als die beste kritische Uebersicht über Entzündung und Eiterung empfohlen werden und enthält eine sehr reichhaltige Lit.

[4]) Der Sauerstoffmangel als Bedingung der Erkrankung und des Ablebens des Organismus. Berlin 1902.

[5]) Virch. Arch. Bd. **62**, 1875, p. 487.

[6]) διαπήδησις ist ein schon den Hippokratikern geläufiger Ausdruck für Durchschwitzen, Durchsickern; jetzt wird er nur noch im Sinne Cohnheims gebraucht.

[7]) Virch. Arch. Bd. **41**, 1867, p. 220.

[8]) Ibid. Bd. **58**, 1873, p. 203.

Veränderung ist wohl rein physikalisch aus der bei der Erweiterung des Gefässes notwendig eintretenden Dehnung des Endothelrohrs zu erklären. Sobald die Entzündungsursache durch Einwirkung auf die Gefässwand eine Erweiterung des Lumens und Verlangsamung des Blutstroms zu stande gebracht hat, verbreitert sich bekanntlich die durch Adhäsion der Flüssigkeit bedingte ruhende Randschicht. In diese werden die Leukocyten wegen des geringeren ihnen zukommenden spezifischen Gewichts hinübergetrieben, gewissermassen von den spezifisch schwereren roten Blutkörperchen zur Seite gestossen, so dass sie sich mehr und mehr in der relativ ruhenden Schicht anhäufen. Dies ist das vorhin schon erwähnte Stadium der Randschichtbildung.

Bei Berührung mit der durch das entzündungerregende Agens veränderten Gefässwand werden die Leukocyten von dem chemotaktisch wirkenden Agens, d. h. dem entzündungerregenden, in die Gewebe eingedrungenen Gifte, jetzt veranlasst ihre Ruheform, die Kugelgestalt, aufzugeben und amöboid auszuwandern nach dem chemotaktischen Centrum hin. Den Beweis, dass es sich hier wirklich um eine Anziehung der Leukocyten durch gewisse chemische Stoffe handelt, lieferten Th. W. Engelmann[1]), Pfeffer und Th. Leber[2]), indem sie nachwiesen, dass gewissen chemischen Stoffen ein sehr ausgesprochenes Attraktionsvermögen auf Elementarorganismen und speziell auch auf weisse Blutkörperchen zukommt. Pfeffer hat dies Anziehungsvermögen wegen der Aehnlichkeit mit den von Engelmann studierten durch Lichtwirkung erzeugten Vorgängen der Phototaxis mit dem Namen Chemotaxis belegt. Bei Mikroben giebt es dann auch noch eine Thermotaxis[3]), d. h. ein Zustreben nach einem wärmeren Punkte. Ich habe im ersten Bande dieses Buches (S. 26) bereits der chemotaktischen Wirkung entzündungserregender Stoffe auf weisse Blutkörperchen Erwähnung gethan. Sehr ausführliche Untersuchungen über diesen Gegenstand mit Besprechung der gesamten einschlägigen Literatur finden sich in einer eingehenden Arbeit von Leber[4]), deren genaues Studium zum Verständnis der hier folgenden Kapitel dringend erforderlich ist, da ich die dort besprochenen Einzelheiten hier übergehen muss. Ueber den Akt des Durchtretens der Leukocyten durch das Endothel der Gefässe haben Gg. Engelmann[5]) und Alfr. v. Brackel[6]) unter Thoma genauere Studien gemacht, wodurch die alte Angabe von J. Arnold und von Thoma, dass der Durchtritt durch die sogen. Kittsubstanz der Endothelien erfolgt, bestätigt wird, und zwar gilt diese Angabe sowohl für den Frosch als für Warmblüter.

Neben oder nach dem Durchtritt der Leukocyten kann, wie schon S. 6 erwähnt wurde, eine Ausschwitzung von Plasma, welches bald zu Fibrin gerinnt, erfolgen, die allerdings dann unwesentlich ist, wenn Histolyse, d. h. eitrige Einschmelzung kleinerer oder grösserer Gewebspartien, welche von den weissen Blutkörperchen ausgeht, das Fibrin wieder löst. Man kann sich diese Verflüssigung entweder so vorstellen, dass die entzündeten Gewebe wie absterbende Zellen ein autolytisches Enzym beim Absterben bilden, oder so, dass man annimmt, es werde von den Leukocyten ein verdauendes Enzym an die Umgebung abgegeben, welches die Gewebe in Albumosen verwandelt und dadurch flüssig macht. In der That giebt der Eiter immer die sogen. Peptonreaktion, welche aber bekanntlich auch den Albumosen zukommt. Ob echtes Pepton dabei gebildet wird, ist nicht ausgemacht. Der histolytische Prozess braucht nicht gleichmässig das ganze vom lokalen Reizmittel getroffene

---

[1]) Neue Methode zur Untersuchung der Sauerstoffausscheidung pflanzlicher und tierischer Organismen. Pflüg. Arch. Bd. **25**, 1881, p. 285. — Derselbe, Zur Biologie der Schizomyceten. Ibid. Bd. **26**, 1882, p. 537.

[2]) Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten. Fortschritte der Med. Bd. **6**, 15. Juni 1888.

[3]) S. L. Schenk, Bakt. Cbl. Bd. **14**, 1893, Nr. 2—3.

[4]) Die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der entzündungserregenden Schädlichkeiten, nach vorzugsweise am Auge angestellten Untersuchungen. Leipzig 1891, 535 Quartseiten, mit 8 Tafeln.

[5]) Ueber das Verhalten des Endothels der Blutgefässe bei der Auswanderung der Leukocyten. Diss. Dorpat 1891. Mit einer farbigen Tafel. Abgedruckt in Zieglers Beiträgen Bd. **13**, 1893, p. 64.

[6]) Exp. Untersuchungen über venöse Stauung. Diss. Dorpat 1893. Mit Abb. der Veränderung des Endothels bei Stauung.

Gewebsstück zu lösen, sondern betrifft meist nur die Peripherie, während der centrale Teil, wo die Einwirkung am intensivsten war, als nekrotische Insel abgelöst und wenn möglich (z. B. unter Durchbruch der Haut) nach aussen abgestossen wird.

Von Haus aus ist jede durch Einspritzen oder Aufpinseln eines entzündungserregenden pharmakologischen Agens veranlasste Entzündung an sich bakterienfrei. Aber sehr gern schlägt diese aseptische Entzündung in eine bakterielle um, indem Spaltpilze, welche zufällig im Blute oder in der Nähe des erkrankten Herdes sich befinden, in den Herd gelangen. So kommt es, dass der praktische Arzt eigentlich nie eine aseptische Entzündung zu sehen bekommt. Dem Aussehen nach unterscheidet sich ein entzündeter Herd ohne Bakterien von einem eben solchen mit Bakterien durch die Anzahl der Leukocyten: mit dem Auftreten der Spaltpilze nimmt die Emigration und die von den emigrierten Leukocyten bewirkte Histolyse sehr erheblich zu.

Wohl als eine besondere Art der Entzündung müssen wir diejenige auffassen, welche durch Koagulation des Blutes und der Lymphe zu stande kommt, und die wir pharmakologisch bei allen Säuren beobachten können. Verlegung der kleinen Gefässe erregt aber an sich, also rein sekundär, Stauung, Emigration und Gewebszerfall. Zahlreiche fermentartige Gifte scheinen in gleicher Weise zu wirken. Eine Auflösung roter Blutkörperchen braucht dabei nicht einzutreten. Umgekehrt aber geben selbstverständlich alle Gifte, welche rote Blutkörperchen in erheblicher Anzahl auflösen, wie Schlangengift und von den Saponinsubstanzen namentlich das Cyklamin, sekundär ebenfalls zu Blutgerinnungen Anlass, denn alle aufgelösten Blutkörperchen geben nach Alexander Schmidt Gerinnungssubstanzen an die Blutflüssigkeit ab.

Endlich kann auf rein nervösem Wege durch Lähmung des betreffenden Vasomotors ein Körperteil so hochgradig hyperämisch werden, dass eine echte Entzündung zunächst dadurch vorgetäuscht wird, später aber durch Stauung wirklich daraus entsteht. Dies gilt namentlich für den Darmkanal, falls die Nervi splanchnici gelähmt sind. Vergl. darüber im ersten Bande dieses Buches S. 229 und 235. Von hierher gehörigen Giften nenne ich Arsenik und Schlangengift.

Der Intensität der Wirkung nach unterscheidet man bei allen lokalen Irritantien drei Grade.

Zu den Irritantien des ersten Grades rechnet man solche, welche weder auf der äusseren Haut, noch bei Einführung per os, sondern nur bei Einführung in seröse Höhlen oder ins Unterhautzellgewebe entzündliche Reizung verursachen.

Zu den Irritantien des zweiten Grades gehören diejenigen, welche auch bei innerlicher Darreichung lokal reizend wirken und eine Gastroenteritis verursachen, äusserlich aber keine Störung hervorrufen.

Zu den Irritantien des dritten Grades rechnet man solche Gifte, welche auch die äussere Haut bei kurzdauernder Berührung entzündlich reizen, ja abtöten.

Natürlich hängt es bei vielen Giften vom Grade der Verdünnung ab, ob sie eine Reizung ersten, zweiten oder dritten Grades verursachen.

Die bei allen drei Graden vorkommende entzündliche Reizung der serösen Höhlen ist namentlich an der Brust- und Bauchhöhle studiert worden. Die entzündliche Ausschwitzung, welche unsere Gifte in diesen Höhlen — Sterilität vorausgesetzt — hervorrufen, kann eine fast zellenfreie, klare, fibrinfreie oder fibrinhaltige Flüssigkeit sein; sie kann aber auch sehr zellenreich sein. Namentlich durch Aleuronateinspritzung in die Bauchhöhle lassen sich zellenreiche Exsudate hervorrufen. Nach Coenens Versuchen an der Pleura des Kaninchens handelt es sich bei der Aleuronatentzündung im wesentlichen um zwei Sorten von weissen Blutkörperchen, um pseudo-

eosinophile Zellen und um echte eosinophile Zellen. Die ersteren wandern zuerst aus und bilden den Hauptteil des Exsudates. Sie besitzen amöboide Beweglichkeit und phagocytäre Eigenschaften. Amöboide Beweglichkeit kommt jedoch auch den echten eosinophilen Zellen zu. Ob bei durch andere pharmakologische Agentien hervorgerufenen Entzündungen andere Formen der weissen Blutkörperchen die Hauptmenge des Exsudats seröser Höhlen bilden, muss erst noch festgestellt werden.

Auch das Exsudat im Unterhautzellgewebe ist nicht immer gleichartig. Lange Zeit hat man bezweifelt, dass überhaupt Gifte echte sterile Eiterung hervorrufen. Nachdem N. Uskoff[1]) die Frage im negativen Sinne beantwortet und Orthmann[2]) eine nicht ganz einwandfreie Antwort gegeben hatte, löste W. J. Councilman[3]) unter Cohnheim die Frage für das Krotonöl nach meiner Meinung endgültig und zwar in bejahendem Sinne. P. Grawitz & W. de Bary[4]), welche die Frage für das Terpentinöl nachprüften, kamen zu dem Ergebnis, dass auch dieses wie das Krotonöl beim Hunde ein zellenreiches Exsudat im Unterhautzellgewebe liefert, bei Kaninchen und Meerschweinchen jedoch nur eine zellfreie Entzündung macht. Kreibohm & Rosenbach[5]) gelang es durch Subkutaninjektion von sterilem Quecksilber bei Hunden Eiterung ohne Bakterien hervorzurufen. Analoge Resultate erzielte Kaufmann[6]) unter Schmiedeberg mittels Einspritzung von sehr kleinen Mengen von Digitoxin. Behring[7]) gelang dasselbe mittels freien Kadaverins an Kaninchen. Eine Bestätigung der Angabe von Grawitz & de Bary lieferte de Christmas[8]). Er konnte nämlich nachweisen, dass verschiedene lokal reizende Substanzen bei steriler Einführung unter die Haut sehr leicht bei Hunden, aber nur sehr schwer bei Kaninchen Eiterung erzeugen. Er fasst geradezu die Eiterung als Reaktion der Gewebe gegen chemische Substanzen auf und erklärt, dass bakterielle Eiterungen nur durch die von den Bakterien produzierten chemischen lokal reizenden Giftstoffe zu stande kommen. Dazu stimmt, dass nach A. Fränkel[9]) bei Kaninchen Injektion von Reinkulturen von Staphylokokken in Hauttaschen wenig Wirkung hat, während bei Zusatz selbst nur minimaler Mengen von Krotonöl die heftigste Eiterung entsteht. In Zweifel gezogen wurden obige Ergebnisse von A. Nathan[10]), der bei Hunden nach Subkutaninjektion von Ammoniak, Silbernitrat und von Terpentinöl nur inkonstant Eiterung auftreten sah und sie auf solche Mikroorganismen bezieht, welche bei Aussaat in Reagenzgläsern auf den üblichen Nährböden nicht zur Entwickelung kämen. Auch Rosenbach & Pawlowsky[11]) sahen nach Injektion von sterilem

---

[1]) Virch. Arch. Bd. **86**, 1881, p. 150.
[2]) Virch. Arch. Bd. **90**, 1882, p. 549.
[3]) Virch. Arch. Bd. **92**, 1883, p. 217.
[4]) Virch. Arch. Bd. **108**, 1887, p. 67; D. m. W. 1889, Nr. 23 u. 35.
[5]) Langenbecks Arch. f. kl. Chir. Bd. **37**, 1888, p. 737.
[6]) Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 397.
[7]) D. m. W. 1888, Nr. 32.
[8]) Annales de l'Inst. Pasteur vol. **2**, 1888, Nr. 9.
[9]) W. kl. W. 1888, Nr. 30—32.
[10]) Langenbecks Arch. f. kl. Chir. Bd. **37**, 1888, p. 875.
[11]) Virch. Arch. Bd. **117**, 1889, p. 469.

Krotonöl in die Bauchhöhle von Hunden zwar Peritonitis haemorrhagica zu stande kommen, das Exsudat war aber frei von Leukocyten. Echte Eiterung ohne Bakterien existiert nach diesen Autoren überhaupt nicht; Krotonöl genüge jedoch schon in sehr geringen Mengen, um sie bei Anwesenheit von Mikroben zu exzessiver Entwickelung zu bringen. Neue Versuche von Grawitz mit Bartscher[1]) und mit Kracht haben endlich dargethan, dass keine einzige der beim Menschen im Eiter gewöhnlich sich findenden Kokkenarten bei den üblichen Versuchstieren an sich als spezifischer Entzündungserreger anzusehen ist; es gehören vielmehr immer noch chemische Reizstoffe dazu, um ordentliche Eiterung zu stande zu bringen.

Jede sterile Eiterung bei Mensch und Tier muss nach Dubler angesehen werden als das Ergebnis einer „demarkierenden Entzündung an einem primär durch das betreffende chemische Agens gesetzten nekrotischen Herd". Mit Dmochowski & Janowski[2]) möchte ich diese Angabe dahin modifizieren, dass die Nekrose nur bei sehr hochgradiger Entzündung vorzukommen braucht, während mildere Grade der Entzündung eine „nekrosenfreie Eiterung" veranlassen. Dies gilt für Mensch und Hund.

Im Gegensatz zum Hund beobachtet man bei Kaninchen und Meerschweinchen bei toxischen nicht sterilen Eiterungen, wie man sie in pharmakologischen Instituten leider auch unbeabsichtigt wahrnimmt, oft sogen. Verkäsung. Unter dieser verstehen wir einen eigenartigen mit Nekrose verbundenen feinkörnigen Zerfall, der chemisch nicht genauer erforscht ist und daher nur nach seiner dem Aussehen nach grossen Aehnlichkeit mit Käse von Virchow seinerzeit den Namen Verkäsung bekam. Hand in Hand damit kann Wasserverlust und Kalkeinlagerung vor sich gehen, wodurch das Ganze ein kreideartiges Aussehen gewinnt. Beim Menschen sehen wir derartiges, z. B. bei den skrofulösen Lymphdrüsen der Kinder nicht selten. Der Prozess der Eindickung und Verkalkung ist als eine Art Naturheilung aufzufassen.

Ein anderer, aber sehr unangenehmer Ausgang, namentlich chronischer Eiterungen, seien dieselben nun durch ein Gift wie Terpentinöl oder durch die Gifte der Tuberkulose, Leukämie, Syphilis herbeigeführt, besteht in sogen. Amyloidentartung einzelner Gewebsabschnitte, ja ganzer Organe. Ich verweise darüber auf das im ersten Bande dieses Buches S. 111 Gesagte.

Während die reizenden Wirkungen der freien Säuren und der Aetzbasen durch ihre starke chemische Reaktionsfähigkeit leicht jedem verständlich werden, bedarf die entzündungserregende, ja nekrotisierende Wirkung der Neutralsalze einer Besprechung. Man bezeichnet die Gesamtheit der hierbei vor sich gehenden physiologischen bezw. pathologischen Vorgänge in der Pharmakologie als „Salzwirkungen". Dieselben sind seiner Zeit zuerst von R. Buchheim[3]), später namentlich in Prag von Fr. Hofmeister und seiner Schule[4]) genauer

---

[1]) Virch. Arch. Bd. 116, 1889, p. 116.

[2]) Ueber die eitererregende Wirkung des Krotonöles. Arch. exp. Path. Bd. 34, 1894, p. 105.

[3]) Arch. exp. P. Bd. 3, 1875, p. 253.

[4]) Arch. exp. P. Bd. 24, p. 1 u. 247; Bd. 25, p. 1 u. 69; Bd. 27, p. 395;

studiert worden. Kunkel schliesst sich in seinem Handbuch an Buchheim an. Danach handelt es sich in jedem Falle um gestörte Isotonie der Gewebsflüssigkeiten. Während aber die leicht diffundierbaren Salze vom Magendarmkanal aus resorbiert werden und daher nicht nur entzündliche Reizung der Magen- und Dünndarmschleimhaut, sondern selbst in sehr entfernten Organen Störungen der Isotonie bewirken, ist bei den gleich löslichen, aber schwer diffundierbaren die Wirkung mehr die, dass die Magendarmschleimhaut ein wässriges Transsudat abscheidet und die Gifte dadurch verdünnt und schleunigst ad anum befördert. So erklärt es sich, dass 30 g Glaubersalz oder Bittersalz nur stark abführend wirken, während 30 g Kalisalpeter letal endende Gastroenteritis hervorrufen können. Erstere zwei Salze sind eben schwer diffundierende, letzteres aber leicht diffusibel. In konzentrierter Lösung oder gar in Substanz genossen hat auch Kochsalz schon bei Menschen und Tieren letal gewirkt. Subkutan und intravenös werden nur isotonische Lösungen, selbst solche aus Kochsalz, ohne Schaden vertragen. Ich verweise auf das über Isotonie im ersten Bande S. 158 Gesagte. Bei Kalisalzen kommt auch bei Infusion isotonischer Lösungen natürlich die giftige Wirkung des Kaliumions zur Geltung. Bei den Metallsalzen kommt häufig die Giftwirkung beider Ionen mit in Betracht.

Für den grössten Teil der organischen neutral reagierenden Irritantien kommt auch die Salzwirkung nicht in Betracht. Als Erklärung ihrer zum Teil sehr starken entzündungserregenden Wirkung können wir bis jetzt nur anführen, dass sie zum Teil starke positive Chemotaxis auf Leukocyten ausüben.

Zu Mordzwecken sind die Irritantien ihrer so auffallenden Wirkungen wegen nur zum kleinen Teil häufiger verwendet worden; wohl aber sind gerade die stark lokal wirkenden von Selbstmördern oft gewählt worden.

Dass sämtliche lokal wirkende Irritantien heftige, meist sehr rasch auftretende Schmerzen und bei stomachaler Einführung Brechdurchfall machen, ist leicht verständlich. Die Wirkung aller, namentlich auf Wunden und auf Schleimhäute, wird aber durch die sogen. Mucilaginosa[1]) wesentlich verlangsamt und abgeschwächt; daher werden diese als Antidota häufig benutzt.

I. Den Arzt interessierende Sauerstoffsäuren und deren reizende Derivate.

Physiologisch-Chemisches. Der Körper des lebenden Menschen reagiert bekanntlich mit Ausnahme des Magens und der Harnwege alkalisch. Wie schon Bd. I, S. 88 besprochen wurde, ändert sich dies

---

Bd. **28**, p. 210; Bd. **41**, p. 74. Siehe auch Czerny, ebenda Bd. **34**, p. 268. Ferner B. kl. W. 1897, Nr. 30—32 (Zusammenstellung).

[1]) H. v. Tappeiner, Ueber die Wirkung der Mucilaginosa. Arch. int. Pharm. **10**, 1902, p. 67.

schon bei normalen Leichen sehr bald. In viel höherem Grade aber ändert es sich bei Herabsetzung der Blutalkalescenz (vergl. Bd. I, S. 278), so dass z. B. Petruschky[1]) nach Vergiftung mit an sich nicht sauren Verbindungen der Oxalsäure, der arsenigen Säure und der Blausäure sowie mit Aether und mit Chloroform bei Menschen und bei Tieren sehr bald nach dem Tode Ansäuerung selbst des Blutes wahrnehmen konnte. Wir sind daher nicht berechtigt, aus der sauren Reaktion der Organe auf eine Säurevergiftung, ja nicht einmal auf eine Vergiftung überhaupt zu schliessen. Diese normalen Leichensäuren sind flüchtige niedere Fettsäuren und Milchsäure, in der Leiche der Diabetiker auch wohl Oxybuttersäure und Acetessigsäure. Je reicher das Gewebe des Sterbenden an Kohlehydraten war, desto intensiver pflegt die Leichensäuerung zu sein. Am stärksten ist sie naturgemäss meist in der Leber. Später verschwindet die Milchsäure, und statt ihrer tritt Bernsteinsäure auf. Erst dann kommt es zu alkalischer Fäulnis.

In Bezug auf ihr physiologisch-chemisches Verhalten muss man die Säuren und deren Salze in zwei Klassen teilen: die organischen werden im Organismus zum Teil verbrannt, die unorganischen dagegen gehen unverändert als Salze durch den Harn fort. Vergiftet man ein Tier durch Einspritzung sehr verdünnter, nicht ätzender Mineralsäuren in den Magen, so tritt nach Fr. Walter[2]) ein auffallender Unterschied ein, je nachdem das Tier Pflanzenfresser oder Fleischfresser ist: das Kaninchen wird sehr bald gelähmt und liegt wie tot da, der Hund aber nicht. Dies erklärt sich daraus, dass der Hund im stande ist, die ins Blut eingedrungene Säure durch disponibles Ammoniak zu neutralisieren, während das Kaninchen diese Fähigkeit nicht besitzt. Diese Lehre von Walter ist von E. Salkowski[3]), C. Gaethgens[4]) und A. Kettner[5]) nachuntersucht und in vollem Umfange bestätigt worden, während andere wie R. v. Limbeck und sein Schüler H. Winterberg[6]) sowie K. Spiro[7]) den Unterschied des Verhaltens von Hund und Kaninchen der Säurevergiftung gegenüber mehr quantitativ als qualitativ auffassen. Konr. Gregor[8]) will nach innerlicher Darreichung beträchtlicher Mengen verdünnter Salzsäure beim Hunde keine Vermehrung des Ammoniakgehaltes des Blutes haben nachweisen können. Dies spricht nicht gegen die Waltersche Theorie, sondern zeigt nur, dass

---

[1]) D. m. W. 1891, Nr. 20.

[2]) Untersuchungen über die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Dorpat und Arch. exp. P. Bd. 7, 1877, p. 148 (unter Schmiedeberg).

[3]) Ueber die Möglichkeit der Alkalientziehung am lebenden Tier. Virch. Arch. Bd. 58, 1873, p. 1; Med. Cbl. Jg. 1873, p. 161 u. 774; B. kl. W. 1888, Nr. 36.

[4]) Ueber Ammoniakausscheidung beim Hund. Z. physiol. Ch. Bd. 4, 1880, p. 36. — Vergl. Med. Cbl. 1872, Nr. 53 (die hier von G. gemachte Angabe ist irrig).

[5]) Ueber Fütterungsversuche mit Chondroitinschwefelsäure. Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 199 (unter Schmiedeberg).

[6]) R. v. Limbeck, Zur Lehre von der Säurevergiftung. W. m. W. 1898, Nr. 8; Z. f. kl. M. Bd. 34, 1898, p. 419. — H. Winterberg, Zur Theorie der Säurevergiftung. Z. physiol. Ch. Bd. 25, 1898, p. 202.

[7]) Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung bei Hund und Kaninchen. Hofmeisters Beiträge Bd. 1, 1901, p. 269.

[8]) Path. Cbl. Jg. 1899, Nr. 1.

das gebildete Chlorammonium sofort nach seiner Bildung an die Niere abgegeben wird. Vögel verhalten sich nach J. Pohl & E. Münzer[1]) gegen Säurevergiftung wie Kaninchen. Der Mensch steht in Beziehung auf Säurevergiftung dem Hunde nahe, denn er kann beim sogen. Säurediabetes ganz enorme Mengen von Oxybuttersäure, wie E. Stadelmann[2]) gezeigt hat, neutralisieren, indem er sie an Ammoniak bindet und so im Harn ausscheidet. Uebertreibt man die Säurezufuhr, so geht natürlich auch der Fleischfresser und der Mensch zu Grunde, und zwar erfolgt der Tod unter allen Umständen schon, ehe die Reaktion des Blutes sauer ist. Man kann solche Ansäuerung des lebenden Organismus oder richtiger gesagt, solche Alkalescenzverminderung durch eine Säure auch hervorrufen, ohne dass man Säuren zuführt, indem man endogene Säurebildung veranlasst. Dies kann auf verschiedene Weise bewerkstelligt werden. Giebt man einem Kaninchen reichlich Eiweiss, aber keine Alkalien resp. keine Stoffe in der Nahrung, aus welchen sich Alkalien bilden können, so entsteht aus dem Schwefel des verbrennenden Eiweiss fortwährend Schwefelsäure, welche nach E. Salkowski (l. c.) dem Organismus Alkalien entzieht, und das Tier geht schliesslich genau so zu Grunde, als wenn man ihm Schwefelsäure in verdünntem Zustande längere Zeit gereicht hätte. Auch bei Entziehung aller Nahrung, d. h. bei der Inanition, tritt durch Zerfall des Körpereiweiss Säurevergiftung neben anderen Störungen ein. Am Hunde gelingt der Versuch mit Eiweissfütterung, trotzdem sich auch bei ihm aus dem Schwefel des Eiweiss Schwefelsäure bildet, aus dem oben angeführten Grunde nicht. Eine andere Mineralsäure, welche sich im Organismus des Menschen wie der Tiere endogen bilden kann, falls durch einen Krankheitsprozess oder ein Gift zahlreiche rote Blutkörperchen zu Grunde gerichtet werden, ist die Phosphorsäure. Wie N. M. J. Jitta[3]) und Kraus (siehe Bd. I, S. 278) nachgewiesen haben, entsteht aus dem Lecithin der zerfallenden roten Blutkörperchen dabei zunächst Glycerinphosphorsäure, die dann teilweise in Phosphorsäure übergeht. Aber auch hierbei erlischt, wie bei jeder Säurevergiftung, das Leben, ehe das Blut wirklich sauer geworden ist. Eine dritte Form der endogenen Säurebildung liefert uns der schon vorhin erwähnte Säurediabetes des Menschen, eine vierte nach F. Steinitz[4]) die Acidosis ex adipe der Säuglinge. — Aus allem Obigen wird ersichtlich, dass auch ohne Darreichung von Säure und also lediglich aus inneren Ursachen Säurebildung und Säurewirkung eintreten kann.

Umgekehrt besitzt aber unser Organismus auch die Fähigkeit, bei innerlicher Darreichung von Säuren diese zu neutralisieren mittels des sogen. „disponibeln Körperalkalis", und zwar unter Umständen selbst im Magen. So erklärt sich die auffallende Thatsache, dass nach Darreichung einer giftigen Dosis freier Säure bei der Sektion bei Tieren und Menschen ausser im Magen und im Harn nirgends saure Reaktion zu herrschen braucht, und

---

[1]) Arch. exp. P. Bd. 43, 1899, p. 28.

[2]) D. m. W. 1889, Nr. 46. Vergl. auch Busse, M. m. W. 1901, p. 1404. — Magnus-Levy, Arch. exp. P. Bd. 42, 1899, p. 149 und Bd. 45, 1901, p. 389.

[3]) Over experim. haemoglobinurie etc. Diss. Amsterdam 1885, 85 pp.

[4]) Inn. Cbl. 1904, Nr. 3, p. 81.

doch ist der Tod unzweifelhaft durch die Säure erfolgt. Mangel der sauren Reaktion im Blute der Pfortader und in den Wandungen der den Magen umgebenden Organe spricht also nicht unbedingt gegen Säurevergiftung. Dass der Befund meist ein anderer ist, werden wir unten sehen.

Die oben erwähnten Versuche von Walter wurden von F. Chvostek[1]) mit Rücksicht auf den Stoffwechsel fortgesetzt und gefunden, dass bei Kaninchen nach Säureeingabe eine Verminderung des Sauerstoffverbrauches und der Wärmeproduktion eintritt. Die Herabsetzung der Wärmeabgabe lässt sich mit Hilfe des Rosenthalschen Kalorimeters messen. Das lebende Protoplasma verliert durch die Säure die Fähigkeit, den ihm gebotenen Sauerstoff in erforderlicher Menge aufzunehmen; es handelt sich also um eine innere Erstickung bei überschüssigem Sauerstoff, ganz wie bei der Blausäure- und Cyankaliumvergiftung. Die Chvostekschen Befunde werden verständlich, falls man berücksichtigt, dass durch die eingeführte Säure eine Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes und der Gewebssäfte eintritt. Dazu stimmt, dass nach Loewy & Münzer[2]) bei mit Säure vergifteten Kaninchen die Fähigkeit des Blutes, CO_2 aufzunehmen, herabgesetzt, aber allerdings nicht ganz aufgehoben ist. Der Tod der Tiere erfolgt nach diesen Autoren an Schädigung der Gewebselemente. Die genauere Harnuntersuchung auch bei nicht tödlich verlaufenden Säurevergiftungen ergiebt nach v. Limbeck[3]), dass nicht nur die eingegebene Säure im Harn auftritt, sondern dass auch die Menge der Salze der anderen physiologischen Mineralsäuren im Harn vermehrt ist.

Pathologisch-Anatomisches. Sämtliche hierher gehörigen Gifte rufen, wenn sie konzentriert genug sind, an jeder beliebigen Applikationsstelle, die jedoch in praxi meistens der Mund, die Speiseröhre und der Magen ist, sofort eine Veränderung ganzer Zellterritorien hervor, welche man als „Aetzung“ zu bezeichnen pflegt, falls es sich um Abtötung (Nekrotisierung, Mortifikation) einzelner Zellen oder Zellschichten handelt. Eine reine Aetzung bekommt übrigens nur der Experimentator beim Tierversuch zu sehen. Der Gerichtsarzt bekommt fast immer ein aus dreierlei zusammengesetztes Bild zu sehen, nämlich aus „der Aetzung des lebenden Gewebes“, aus der „reaktiven Entzündung“ und aus den durch das Aetzmittel gesetzten „postmortalen Aetzveränderungen“. Falls das Aetzmittel erst post mortem eingeführt worden war, fehlt die reaktive Entzündung und liegt dann also scheinbar nur eine reine Aetzung vor. Am stärksten pflegen beim Lebenden der Mund, der Schlund und der Magen affiziert zu werden, während in der Speiseröhre meist nur der Eingang, der Ausgang und die Kreuzungsstelle mit dem linken Bronchus angeätzt werden. Im Magen fliessen die ätzenden Gifte, falls sie nicht in sehr grossen Mengen genommen werden, an der kleinen Kurvatur entlang nach dem Pylorus zu, dessen ganze Peripherie sie benetzen. So erklärt sich die auffallende Thatsache, dass nach Aetzgiften

---

[1]) Inn. Cbl. Jg. 1893, Nr. 16, p. 329.
[2]) D. m. W. Ver.-Beil. 1900, Nr. 50, p. 295.
[3]) Ther. Wochenschr. Jg. 1897, Nr. 3.

besonders häufig Pylorusgeschwüre und Pylorusstenose beobachtet wird, die dann sekundär erhebliche Dilatation des Magens bewirken kann. Gleich nach geschehener Aetzung des Magens durch das hineingeflossene Gift wirkt dann der Magensaft auf die geätzten Stellen, in denen keine normale Blutzirkulation mehr stattfindet, verdauend ein und kompliziert dadurch sehr das Vergiftungsbild. Stirbt jetzt der Patient, so verbreitet sich die in den Magen eingeführte Säure post mortem nach physikalischen Gesetzen zunächst in der Nachbarschaft. So wird die Reaktion der Magenwandgefässe, des Pankreas und des benachbarten Leberparenchyms sauer. War bei dem Patienten nach dem Tode künstliche Atmung gemacht, oder war die Leiche auf einem holperigen Wege gefahren worden, oder hat sie schon mehrere Tage gelegen, so kann die Säure, wie dies Bd. I, S. 121—122 bereits für Gifte im allgemeinen besprochen worden ist, mittlerweile durch Diffusion auch in entfernteren Organen angelangt sein.

Klinisches. Die Vergiftungssymptome setzen natürlich ganz akut, meist schon beim ersten Schluck ein und bestehen zunächst in brennendem Geschmack und heftigem Schmerz im Mund, Schlund und Magen. Im Oesophagus kann der Schmerz zunächst relativ gering sein. Sehr bald kommt es zu grossem Durst, Erbrechen brauner Massen, Schluckbeschwerden, furchtbarem Leibschneiden, Koliken, Durchfall, Auftreibung des Abdomen, Sinken der Körpertemperatur und allgemeinem Kollaps. Der Harn ist gleich von Anfang an auffallend sauer, wird unter brennenden Schmerzen entleert und enthält Eiweiss oder gar Hämatin. Erfolgt nicht der Tod direkt an der Vergiftung, so erfolgt er oft genug indirekt an den grossen Dosen von Morphium oder anderen Narkotika, welche der Arzt dem furchtbar Leidenden darreichen muss. Kommt Patient mit dem Leben davon, so kann ein neues langwieriges schmerzhaftes Leiden sich nach Wochen und Monaten entwickeln, bestehend in Strikturen der Speiseröhre und des Magens sowie in degenerativen chronischen Veränderungen parenchymatöser Organe.

Die Therapie erfordert in erster Linie Abstumpfung der Säure durch Mucilaginosa und milde Alkalien, im Notfall durch Seifenwasser, dann Antiphlogose, Eis und Narkotika. Die gereichten Alkalien dürfen im Magen keine starke Kohlensäureentwickelung hervorrufen, weil sonst Ruptur des geblähten Organs an der angeätzten Stelle erfolgen kann. Nach Orlowsky[1]) sind zur Erhöhung der Alkalescenz des Blutes und der Gewebssäfte warme alkalische Klystiere sehr geeignet. Alkalische Veneninfusionen können Thrombosen hervorrufen, falls sie unvorsichtig gemacht werden.

Nachw. Da der Organismus das Bestreben hat, eingedrungene Säuren zu neutralisieren, finden wir häufig bei der chemischen Analyse der Leichenorgane die Hauptmenge der zur Vergiftung benutzten Säure nur als Salz vor. Wir müssen uns daher hier zunächst die Frage vorlegen: „Die Salze welcher unorganischen Säuren finden wir normalerweise in unserem Organismus?“ Die Antwort lautet dahin, dass Salze der Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure und spurweise meist auch solche der Salpetersäure in unserem Körper stets vorhanden sind. Saure Reaktion besitzt zwar der Harn und der Magensaft; aber nur bei letzterem beruht dieselbe auf Anwesenheit einer freien Säure, näm-

---

[1]) Przeglad lekarski 1902, Nr. 6, p. 35.

lich der Salzsäure. Die Untersuchung wird also darauf hinauslaufen müssen, die Anwesenheit freier Säuren bezw. saurer Salze in der Leiche, im Erbrochenen und im Harn in grösserer Menge, als sie normalerweise vorhanden sein können, darzuthun. Zu diesem Behufe extrahiert man die zu prüfenden Massen mit so viel Alkohol, bis der gewonnene Auszug mindestens 75% Alkohol enthält. Alle freien Mineralsäuren und viele organische Säuren gehen ins Filtrat. Eine Probe desselben giebt mit alkoholischer Methylviolettlösung, falls auch nur Spuren von freien Mineralsäuren vorhanden sind, Blaufärbung. Ueber den Nachweis der einzelnen Säuren siehe weiter unten.

1. Schwefelsäure.

a) Akute Vergiftung.

Die „englische“ Schwefelsäure des Handels enthält 90% H_2SO_4, die „verdünnte“ des Arzneibuches 16%. Rauchende Schwefelsäure wird auch als „Oleum“ bezeichnet; sie ist jetzt meist ein Gemisch von 80% SO_3 und 20% H_2SO_4. Sie hat das „Vitriolöl“ ersetzt.

Aet. und **Stat.** Obwohl diese Vergiftung so ausserordentlich schmerzhaft ist, so war sie doch in Berlin lange Zeit die häufigste aller Arten des Giftselbstmordes (90% zu Caspers Zeit). Von 19 in den Jahren 1886—99 in der Gerhardtschen Klinik in Berlin behandelten Schw.-Vergiftungen beruhten 17 auf Selbstmord. Zu Mordzwecken ist Schw. wenigstens mit tödlichem Erfolg nur sehr selten und dann stets bei Kindern benutzt worden. Die Häufigkeit der Benutzung erklärt sich dadurch, dass die Schw. (zum Glück meist nur 40%ige oder die verdünnte, aber nicht das furchtbare „Oleum“) jedermann im Volke billig und leicht zugängig ist und trotz alter Verbote immer wieder in Bierflaschen ohne dauerhafte Giftetikette zum Scheuern verabfolgt wird, so dass Verwechselungen mit Bier ganz unausbleiblich sind. Selbst zum Anspritzen des Gesichts (um Entstellungen hervorzurufen), zum Ausspritzen der Vagina (um Abort zu erregen) und als Klysma (irrtümlich) ist die Schw. schon benutzt worden. Innerlicher Gebrauch der Säure, um Abort zu erregen, ist noch 1900 wieder beschrieben worden. Die Mortalität beträgt etwa 70%.

Wirk. Fast alles, was von der Wirk. der Schw. zu sagen ist, gilt auch von den folgenden Mineralsäuren. Bei derselben kommt dreierlei in Betracht, nämlich Temperaturerhöhung, Wasserentziehung und Eiweissumwandlung. Jedes dieser drei Momente allein genommen ist im stande, Schleimhautstücke zum Absterben zu bringen; alle zusammen wirken, falls die Säure konzentriert ist, geradezu furchtbar. So kommt es, dass die Schwere der Verg. nicht sowohl von der absoluten Menge als von der Konzentration abhängt. Am stärksten wirkt natürlich das anhydridhaltige Oleum.

Dos. let. Sie wird bei der konz. Säure bei leerem Magen auf 4—5 g geschätzt. Die Aetzung durch Schwefelsäure wie durch Mineralsäure überhaupt entspricht meist dem Begriffe der „festen Mortifikation“ im Gegensatz zu der durch kaustische Alkalien bedingten „Kolliquation“ (Erweichung, ja Verflüssigung).

Sympt. Beim Bespritzen mit konzentrierter Schwefelsäure tritt an den betroffenen Hautstellen sofort heftiger Schmerz und erst weissliche, dann bräunliche Verfärbung ein. Die Epidermis kann sich sehr bald ablösen. Nach einigen Minuten rötet sich die Umgebung der Bespritzung und schwillt an. Ist die betroffene Hautstelle sehr ausgedehnt, so können wie nach ausgedehnten Verbrühungen das Blut sich zersetzen, Duodenalgeschwüre eintreten, und unter Somnolenz der Tod erfolgen.

Falls die Säure ans Auge gekommen ist, so erfolgt heftige Conjunctivitis und Keratitis, Leukombildung, Narbenbildung, ja selbst Erblindung.

Wurde das Gift getrunken, so treten alle S. 15 beschriebenen Erscheinungen auf. Kommen beim Schlucken Spuren der Säure in den Kehlkopf, so erfolgt ein stürmischer Husten, ja es kann binnen äusserst kurzer Zeit zu Erstickung durch Oedema glottidis kommen. Im Munde und Schlunde verfärbt sich die Schleimhaut weisslich und löst sich fetzenweise ab. Unter schmerzhaftem Würgen werden immer wieder hämatinhaltige kaffeesatzartige Massen untermischt mit weniger verändertem Blut und Schleim entleert. Vor Schmerz kann Pat. in Krämpfe verfallen. Der Stuhl ist angehalten.

Diagn. An der stark sauren Reaktion selbst des sehr verdünnten Mageninhaltes und aus dem Befund im Munde erkennt man eine nichtriechende Mineralsäure von sehr starker Wirkung, d. h. Schwefelsäure. Uebrigens lässt sich dieselbe leicht chemisch charakterisieren.

Verl. Bei Verletzung der äusseren Haut bilden sich (z. B. am Kinn und Hals durch herabgeflossene Tropfen) sehr stark schrumpfende Narben, welche den Kopf auf der Brust fixieren und plastische Operationen nötig machen. Bei Einführung per os kommen immer einzelne glückliche Fälle dadurch vor, dass das Gift nicht bis in den Magen gelangte, sondern alsbald durch willkürliches oder reflektorisches Würgen wieder ausgespieen wurde. Die Lebensgefahr ist dann, falls nicht Glottisödem eintritt, gering; die Mundveränderungen schmerzen zwar sehr, werden aber überstanden. Röhrenförmige Abstossung der Oesophagusschleimhaut ist bis jetzt 4mal beobachtet worden (Horneffer). In der Mehrzahl der Fälle, die namentlich Selbstmörder betrifft, gelangt das Gift in den Magen. Ist die Menge desselben nicht zu gross, so gehen neben Fetzen der Rachen- und Speiseröhrenschleimhaut auch Teile der Magenmucosa beim Erbrechen mit ab. Der Leib wird auf Druck und auch spontan enorm schmerzhaft, der Puls wird klein und frequent, die Atmung verlangsamt, die Haut mit kaltem Schweiss bedeckt; aus dem Munde fliesst unaufhörlich nicht alkalischer Speichel; es besteht namenlose Todesangst; mit dem meist festen sehr sauren Kote wird Hämatin entleert, mit dem Harn Eiweiss, Cylinder, Hämatin und Methämoglobin. Dass der Harn trotz relativ schwerer Schw.-Verg. eiweissfrei bleiben kann, hat zuerst Smoler angegeben. Auch Litten (1881) sagt, dass nur in der Hälfte der Fälle Albuminurie auftritt. In allen Fällen dieses Autors schwand das Eiweiss aus dem Harn spätestens am fünften Tage. Manchmal trat die Albuminurie überhaupt erst in der zweiten Woche ein, und in einem von

Mannkopf beobachteten Falle sogar erst am zwanzigsten Tage. Man darf aus dem Fehlen des Eiweiss im Harn nicht ohne weiteres schliessen, dass die Niere normal ist. So secierten E. Fraenkel & F. Reiche 1893 einen Fall, wo der Harn bis zum Tode eiweissfrei war, wo sich aber anatomisch doch pathologische Veränderungen der Nieren nachweisen liessen. Von Formelementen im Harn pflegen wenigstens hyaline Cylinder vorhanden zu sein; in schweren Fällen hat man auch epitheliale Cylinder und Blutcylinder gefunden. — Der Darm ist gegen Säuren ungemein empfindlich. Man kann sich daher nicht wundern, dass der aus dem Magen in ihn übertretende saure Inhalt entsprechend seinem Gehalte an freier Säure mit starker Rötung und sogar mit Entzündung reagiert, selbst wenn die Konzentration der freien Säure nur wenige Prozente beträgt. Nach Kunkel macht schon 0,1 %ige freie Säure den Dünndarm krank. Bindet man an Tieren den Pylorus ab, so dass ein direkter Uebertritt der in den Magen eingeführten verdünnten Schw. völlig ausgeschlossen ist, so nimmt nach einem Versuche Harnacks an der Katze die Dünndarmschleimhaut trotzdem rasch saure Reaktion an, vielleicht weil sie sich an der Ausscheidung der Säure mit beteiligt. Gleichzeitig ist durch diesen Versuch die Frage, ob der Magen die Säure resorbiert, in positivem Sinne entschieden. Allerdings gilt dies nur für ätzende Konzentrationen. Bei Einfuhr verdünnter Lösungen, welche die Vitalität der Magenschleimhaut nicht sofort abtöten, wird vom Magen eine Art Selbsthilfe dadurch geübt, dass er eine alkalische Flüssigkeit abscheidet, durch welche die Säure verdünnt und abgestumpft wird. Falls die Konzentration der Säure stärker als 50 %ig war, kann binnen weniger Minuten bis einiger Stunden Perforation des Magens eintreten. Die in die Bauchhöhle austretenden Massen veranlassen in günstigen Fällen cirkumskripte Peritonitis adhaesiva; in ungünstigen kommt es zu allgemeiner Peritonitis und unter starker Auftreibung des Leibes erfolgt tödlicher Kollaps.

Ausg. Die ganze Krankheit kann bis zum Tode nur wenige Stunden bis zwei Tage dauern, oder sie geht in ein subakutes Stadium über und kann dann sehr langsam in Heilung übergehen oder noch nach Monaten töten. Von Nachkrankheiten nenne ich folgende: 1. Bronchopneumonie, die nicht immer als Schluckpneumonie aufzufassen ist. 2. Striktur und Dilatation des Oesophagus. 3. Strikturen des Magens, selbst am Pylorus, mit nachfolgender Ektasie. L. Möller und M. Mendelsohn beschrieben Fälle, wo sogar Resektion des Pylorus nötig wurde. 4. Chronischer Vomitus selbst nach leichtverträglichen Speisen. 5. Monatelanger Mangel der Salzsäureabsonderung (Mendelsohn). 6. Schrumpfung der Darmadhäsionen bis zur völligen Darmabknickung. 7. Hartnäckige Interkostalneuralgien (Mannkopf). 8. Fixation des Kinns auf der Brust, falls Säuretropfen über das Kinn weg am Halse hinunter gelaufen waren. Die dadurch angeätzten Stellen besitzen nämlich im hohen Grade die Neigung, später zu schrumpfen und keloidartige, sehr feste Narben zu geben. 9. Im Munde können ähnliche Narbenkontraktionen entstehen, welche die Oeffnung desselben behindern und auch sonst sehr störend wirken. 10. In den

Nieren kann ein bedeutender Teil des secernierenden Parenchyms veröden. 11. Bei Einspritzung in die Vagina kann es zu Atresie derselben kommen.

Sekt. Von den Mundwinkeln gehen häufig auf der äusseren Haut nach dem Halse zu braunrote Streifen; die Oberhaut fehlt hier und die Lederhaut ist pergamentartig. An den Lippen finden sich Schorfe. Die Schleimhaut des Mundes ist weissgrau verfärbt, namentlich die der Zunge, des weichen Gaumens und Schlundes. Vom Zungenrücken kann sich die weisse Decke bereits stellenweis losgelöst haben und darunter das bräunlich gefärbte, harte, schwer zu schneidende Muskelgewebe erkennen lassen. Manchmal sieht die Zunge wie gekocht aus. Die Speiseröhrenschleimhaut ist stark gefaltet und grau belegt.

Der Magen ist meist schon von aussen teils braun, teils schiefergrau verfärbt und der Mageninhalt schwärzlich. Die Magenschleimhaut ist gleich in den ersten Minuten nach dem Eintritt der nicht allzu konzentrierten Schw. in den Magen von weisslichgrauer Farbe; später nimmt sie eine schwarzbraune Färbung an. Die Konsistenz des Gewebes ist anfänglich deutlich erhöht, später durch Erweichung vermindert. In einem Drittel der Fälle kommt es zu Perforation und Austritt braunschwarzer Massen in die Bauchhöhle. Die Säure koaguliert sämtliche Flüssigkeiten und Gewebe der Magenwandung, erhitzt sie, entzieht ihnen Wasser und löst, wenn sie reichlich vorhanden ist, nach C. Ph. Falck & Vietor die Masse der Wandung sogar zu einer Flüssigkeit auf. Man hat früher häufig von Verkohlung der am stärksten betroffenen Partien geredet, so nach Ed. Rud. v. Hofmann in der II. Aufl. seines Lehrbuchs der gerichtlichen Medizin (Wien 1881); Lesser hat jedoch mit Recht diesen Ausdruck verworfen. Im Magen können sich allerdings schwarze Flecke finden; diese rühren aber von braunschwarzem Hämatin her. In Büchern pflegt meist nur dies eine Umwandlungsprodukt des Blutfarbstoffes genannt zu werden. Thatsächlich verläuft die Umwandlung aber anders, indem nacheinander erst saures Methämoglobin (vergl. Bd. I, S. 97), dann saures Hämatin (vergl. Bd. I, S. 98) und zuletzt auch etwas saures Hämatoporphyrin (vergl. Bd. I, S. 104) gebildet wird. Im Harn können alle drei Stoffe nebeneinander auftreten. Knaus fand in einem Falle bei der Sektion noch 11 g freie Schw. im Magen. Das Blut in den Magenwandungen, deren Gefässe feste Gerinnsel bilden können, reagiert oft sauer und besteht dann fast nur aus Methämoglobin und Hämatin; es kann auch in der Leber, in der Vena cava und im rechten Herzen geronnen sein.

Im Darm ist die Schleimhaut bis tief abwärts weissgrau verfärbt und ödematös infiltriert. Ihre Reaktion kann stark sauer sein. Im Duodenum sind Blutaustritte nicht selten. In 5 von 11 Fällen, welche Lesser 1897 beschrieb, fand sich freie Säure in den ersten Wegen. Im Duodenum sind Blutaustritte nicht selten.

Weiter kann es sich um parenchymatöse Entzündung und sogen. Fettentartung der Leber handeln. In den Gallengängen findet man oft Cylinder.

Die Angaben über den pathologisch-anatomischen Befund der

Nieren sind nicht übereinstimmend. E. Wagner (1864), Mannkopf, Litten, Löwer und E. Ziegler (1892) reden von fettiger Degeneration, Birch-Hirschfeld (1887) von parenchymatöser Nephritis, Klebs von nekrobiotischen Vorgängen im Epithel der Nieren. Bamberger (1864) fand massenhafte Hämatincylinder, aber nichts Entzündliches. Munk & Leyden (1861 und 1864) konstatierten bei einem mit Schw. vergifteten jungen Menschen frische entzündliche Prozesse. Auch Huber fand neben diffuser Koagulationsnekrose der Harnkanälchen interstitielle und kleinzellige Infiltration. Fraenkel & Reiche (1893) konstatierten bei Menschen, welche 5 Stunden, 2 Monate und 17½ Wochen nach der Vergiftung starben, völliges Fehlen entzündlicher Veränderungen im interstitiellen Bindegewebe; dagegen fanden sich inselförmige Herde namentlich in der Rinde teils mit völligem Schwund des secernierenden Parenchyms, teils mit Verödung der Kanäle und lamellöser Verdickung der Glomeruluskapseln.

Untersuchungen des Herzens von mit Schw. vergifteten Hunden stammen von Katzowsky. Danach kommt es in den Nervenknoten des Vorhofseptums zu parenchymatöser Schwellung, Nekrose der Zellen, Vakuolisierung der Kerne und Hydrops der Kapsel.

Die Alkalescenz des Blutes und der Gewebssäfte ist manchmal im ganzen Körper herabgesetzt, und vielleicht erklärt sich daraus das vereinzelt beobachtete späte Eintreten der Fäulnis. Die Gerinnungstendenz des Blutes kann aufgehoben sein.

Ther. Wohl bei keinem Gifte ist augenblickliche Hilfe dringender geboten als bei der Schwefelsäure, welche, da die erste Gefahr auf der Konzentration der Säure beruht, zunächst in Verdünnung derselben, womöglich mit Schleim, besteht (vergl. S. 15). Es ist deshalb das Trinken grosser Mengen von Wasser, Haferschleim, Reisschleim, Altheeschleim, Milch, Eiweiss-, Seifenlösung zu empfehlen; dann kommen die Antacida, von denen Magnesia usta den Vorzug verdient, denen aber im Notfalle, bis sie herbeigeschafft sind, geschabte Kreide, Holzaschenauszug etc. zu supponieren ist. Bei Soda, Pottasche, Kreide und kohlensaurer Magnesia ist nochmals zu betonen, dass die freiwerdende Kohlensäure sich im Magen in bedenklicher Weise anhäufen und die Perforation desselben begünstigen kann. Ebenso kann durch Einführung der Magensonde die Magenwand verletzt und Blutung, ja Perforation herbeigeführt werden.

Gegen die Sekundärerscheinungen, wie Oedema glottidis, muss symptomatisch verfahren werden.

Nachw. Man stellt nach der S. 16 angegebenen Methode einen alkoholischen Auszug her. Gefahr, dass dabei sich Aetherschwefelsäure bilden könne, besteht nach Kunkel nicht. Man neutralisiert, nachdem man die Acidität des Auszugs qualitativ und durch Titration eines abgemessenen Teiles auch quantitativ bestimmt hat, und stellt nun folgende Proben an:

1. Baryumchlorid ergiebt mit Sulfaten einen weissen, in verd. Säuren unlöslichen Niederschlag von Baryumsulfat.

2. Bleiacetat giebt einen weissen Niederschlag von Bleisulfat. Allerdings entgehen merkliche Spuren von Blei dieser Fällung, falls der alkoholische Auszug reich an Albumosen oder Pepton ist. Der Niederschlag ist löslich in kochender Salpetersäure sowie Salzsäure; in Wasser ist er nur sehr wenig löslich.

3. Mengt man die gefällten und getrockneten Sulfate mit Kohle und glüht

sie, so tritt Reduktion zu Sulfid ein, dessen wässrige Lösung blanke Silbermünzen schwärzt, aus Bleizuckerlösung schwarzes PbS fällt und Nitroprussidnatriumlösung violettblau färbt.

Lit. Ausführliche Kapitel mit Anführung der gesamten älteren Lit. und der Kasuistik finden sich bei Maschka, Casper-Liman und v. Hofmann in den S. 11 angeführten Werken. — F. A. Falck, Lehrb. p. 53—61. — Fröhner, Lehrb. p. 122 (Verg. von Haustieren). — R. v. Jaksch, Verg. p. 13—19. — Kunkel, Handb. Bd. 1, p. 275—281. — Sick, Ueber den Uebergang der Schw. in den Harn. Diss. Tübingen 1859. — Ph. Munk & E. Leyden, Virch. Arch. Bd. **22**, 1861, p. 237; B. kl. W. 1864, Nr. 49; auch Monographie, Berlin 1864 (Albuminurie u. Fettdegeneration). — E. W. Mannkopf, W. m. W. 1864, Nr. 35. — C. Ph. Falck & Vietor, Deutsche Klinik 1864, Nr. 1—32. — M. Litten, B. kl. W. 1881, Nr. 42. — Ad. Lesser, Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 198. — Ad. Huber, Z. f. kl. M. Bd. **14**, 1888, p. 490. — M. Mendelsohn, Charité-Annalen Bd. **12**, 1887, p. 153. — Garnier, Ann. d. hyg. publ. **17**, 1887, p. 148 (H_2SO_4 setzt die H_3PO_4 der Phosphate im Darmtraktus in Freiheit). — H. Marcusson, Beitr. z. Lehre v. d. Verg., auf Grundlage der in Livland vorgekommenen häufigsten Vergiftungsarten. Diss. Dorpat 1893 (Schw., P, CO, Strychnin). — E. Harnack, B. kl. W. 1893, Nr. 47, p. 1138. — E. Fraenkel & F. Reiche, Virch. Arch. Bd. **131**, 1893, p. 130. — A. D. Katzowsky, Zur Frage über die Veränderungen der Nervenganglien bei akuten Verg. mit Mineralsäuren. Diss. Petersburg 1894 (russ.); Path. Cbl. Bd. **5**, 1894, p. 1020. — Ackermann, D. m. W. 1894, Nr. 44 (Tod nach 12 Wochen, Pylorusstenose). — C. Horneffer, Ein Fall von röhrenförmiger Abstossung der Oesophagusschleimhaut nach Schw.-Verg. Diss. Greifswald 1895. — K. Knaus, Festschr. des Stuttgarter Aerztevereins 1897, p. 188 (2 Fälle mit genauem Sektionsbericht). — A. Lesser, Ueber die Verteilung einiger Gifte im menschl. Körper. Vj. f. g. M. [3 F.] Bd. **14—16**, 1897—98. — R. Benjamin, Ueber Vergiftungen. Charité-Ann. Jg. **24**, 1899, p. 242. — S. Egger, Schw. als Abortivum. Friedreichs Blätter Bd. **51**, 1900 (Abort, Pylorusstenose, Tod nach 20 Tagen). — Mansbach, M. m. W. 1902, Nr. 21, p. 904 (Mordversuch durch Schw. unter Bier, Schrumpfung im Abdomen, Laparotomie, Tod nach 14 Wochen).

Abb. A. Lesser, Atlas der gerichtl. Med. Berlin 1884—91. Erste Abt.: Vergiftungen, Tafel 3, 4, 5, 15, 16. — Fraenkel & Reiche (siehe oben), 4 mikrosk. Nierenbilder. — Alfr. Kast & Thd. Rumpel, Pathol. anat. Tafeln aus den Hamburger Staatskrankenhäusern. Wandsbeck 1892. Darin Bilder des Oesophagus und Magen frisch und nach eingetretener Schrumpfung.

b) Chronische Vergiftung.

Ueber die chronischen Folgen der akuten Verg. ist oben gesprochen worden. Hier handelt es sich um wirkliche chronische Verg. Am Menschen ist zwar kein hierher gehöriger Fall beschrieben; indessen hat man glaubhaften Berichten nach früher namentlich in Frankreich in schlechten Kneipen oft Schnaps verkauft, welchem absichtlich etwas Schwefelsäure zugesetzt worden war, damit er stärker „brennen“ sollte. Potatoren, welche solchen Schnaps oft trinken, dürften, wenn nicht an typischer chronischer Schw.-Intoxikation, so doch an chronischem Magendarmkatarrh erkranken. Etwas Aehnliches kann eintreten, wenn dem Wein zum Zweck der „Verbesserung“ freie Schw. in nicht zu kleiner Menge zugesetzt wird, was in Frankreich in der That noch im letzten Jahrzehnt vorgekommen sein muss, da der Justizminister eine neue Verfügung dagegen zu erlassen sich genötigt sah. Wertvolle Tierversuche über chronische Schw.-Verg. stammen von H. Weiske. Dieser Forscher wies in einer ersten Versuchsreihe nach, dass bei normal ernährten Lämmern alle Knochen mit

Ausnahme der Kopf- und Röhrenknochen einen um 2 % höheren Mineralstoffgehalt besassen als die entsprechenden Knochen der unter Beigabe von sehr verdünnter Schwefelsäure gefütterten Tiere. Eine zweite in gleicher Weise angestellte Versuchsreihe bezog sich auf Blut, Leber und Fleisch. Die Analysen ergaben, dass die etwa 6 Monate lang fortgesetzte Darreichung von sehr verd. Schw. auf den Mineralstoffgehalt des Blutes und der Leber keinen Einfluss ausübte. Beim Fleisch dagegen ergab sich in der That eine wesentliche Verminderung des Kalkgehaltes. Wie das Schaf dürften sich alle reinen Pflanzenfresser verhalten, während der Hund die Säure, falls sie verdünnt genug ist, dass sie keinen Magendarmkatarrh macht, dauernd durch Ammoniak neutralisieren dürfte. Wie lange der Mensch ein derartiges Experiment ohne Schaden verträgt, ist nicht bekannt.

Dem Wesen nach steht der chron. Schw.-Verg. die durch länger dauernde Zufuhr **saurer schwefelsaurer Salze** sehr nahe. Von diesen Salzen ist namentlich das des Kaliums $KHSO_4$ von grösster Wichtigkeit, da es sich beim „Gipsen des Mostes“ bildet. Die Bildung kann man sich als nach nachstehender Formel erfolgend denken: $C_4H_5KO_6 + CaSO_4 = C_4H_4CaO_6 + KHSO_4$. Wie man sieht, geht dabei zwar der Weinstein, d. h. das saure weinsaure Kalium, in neutrales weinsaures Kalcium über, aber die Acidität des Weines nimmt dabei, was das Verhalten im Organismus anlangt, gerade so zu, als ob kleine Mengen freier Schwefelsäure zum Most zugesetzt worden wären. Mit Recht haben daher Nencki und andere sich gutachtlich dahin ausgesprochen, dass der andauernde Genuss gegipster Weine zu widerraten ist. Will man dem Most durchaus ein Kalkpräparat zusetzen, so soll man Zuckerkalk nehmen. Chronische Schwefelsäureverg. von Pflanzen und pflanzenfressenden Tieren durch sogen. „Röstgase“ kommt unter Umständen in solchen Gegenden vor, wo schwefelhaltige Mineralien (Blei- und Zinkerze) womöglich auch noch mit schwefelreichen Kohlen verhüttet werden. So machte noch im letzten Jahrzehnt eine Schrift von C. Reuss grosses Aufsehen, in welcher nachgewiesen wurde, dass in dem Tiele-Wincklerschen Forstrevier Myslowitz-Kattowitz durch den Rauch von 44 Gruben, Hütten und Fabriken alljährlich Tausende von Tonnen schwefliger Säure in die Luft getrieben werden, welche sich hier langsam teilweise zu Schwefelsäure oxydieren und in dieser Form sich den atmosphärischen Niederschlägen beigesellen. Natürlich können dadurch meilenweite Strecken fruchtbarsten Landes verödet und für Menschen unbewohnbar gemacht werden. In solchen Fällen muss die Polizei zur zwangsweisen Einführung von Vorkehrungen schreiten, welche die giftigen Gase entweder nicht zu stande kommen lassen oder am Entweichen hindern. Eine solche Methode stammt z. B. von Clemens Winckler.

Eine weitere Form der chronischen Schw.-Verg. kommt, wie schon S. 13 angedeutet wurde, wenn nicht beim Menschen so doch beim Pflanzenfresser zu stande, falls man ihn reichlich mit Fleisch oder Eiweiss füttert, aber keine Alkalien oder Muttersubstanzen solcher zuführt, mit Hilfe deren er die aus der Verbrennung des Eiweiss sich bildende Schw. neutralisieren kann. Nach Hg. Schulz enthält frische Muskelsubstanz 0,25 und getrocknete rund 1,0 % Schwefel. Für das Kaninchen ist diese endogene Schwefelsäurebildung meines Wissens

zuerst von Salkowski untersucht worden. Eine ganz analoge endogene Schwefelsäurebildung kommt auch bei der „Inanition" zu stande, weil der Organismus dabei vom eigenen Körpereiweiss zehrt. Dass gleichzeitig bei der Inanition auch noch Phosphorsäurebildung und autolytische Degeneration vor sich geht, ist schon Bd. I, S. 109 besprochen worden. Die bei der Eiweissfütterung und bei der Inanition in Schwefelsäure übergehenden Schwefelverbindungen haben alle die eine gemeinsame Eigenschaft, dass sie entweder die Atomgruppe $\equiv$C—SH präformiert enthalten oder wenigstens bei der Zersetzung diese Atomgruppierung durchlaufen. Nach W. J. Smith, welcher sich mit dahingehenden Studien vielfach beschäftigt hat, liefern ausser den Eiweissen auch Karbaminthioglykolsäure und Karbaminthiosäureäthylester beim Durchgang durch den Organismus Schwefelsäure, während Thiophen und Aethylsulfid dies nicht thun. Merkaptane liefern ebenfalls Schwefelsäure im Organismus, die organischen Sulfosäuren aber nicht.

Lit. H. Weiske, Journ. f. Landwirtsch. Jg. **34**, 1887, p. 417. — A. Villiers, Journ. de Pharm. et de Chim. [5 sér.], **23**, 1891, p. 182 (Schw.-Zusatz zum Wein). — C. Reuss, Rauchbeschädigung in dem v. Tiele-Wincklerschen Forstreviere Myslowitz-Kattowitz, insbesondere Ermittelung, Bewertung und Verteilung des Rauchschadens. Goslar 1893 (mit 2 Karten). — Hg. Schulz, Pflüg. Arch. Bd. **56**, 1894, p. 203. — W. J. Smith, Pflüg. Arch. Bd. **55**, 1894, p. 542 u. Bd. **57**, 1894, p. 418.

c) Wirkung der Salze und Ester der Schwefelsäure.

Im nachstehenden wird die Rede sein vom Kaliumsulfat, K_2SO_4, Natriumsulfat, Na_2SO_4, Magnesiumsulfat, $MgSO_4$, nebenbei auch von dem schon S. 22 erwähnten Kaliumdisulfat, $KHSO_4$. Wenn ich diese Stoffe mit den veralteten Namen benennen werde, so geschieht es nur, weil sie vielen Aerzten nur unter diesen geläufig sind. Weiter erwähne ich das Hydrat des Schwefelheptoxyd, S_2O_7, die sogen. Ueberschwefelsäure, HSO_4, bezw. deren Natriumsalz, $NaSO_4$, welches unter dem Namen Natriumpersulfat seit kurzem therapeutisch benutzt wird. Die sehr stark oxydierend wirkende Lösung der Persulfate in konz. H_2SO_4 wurde schon Bd. I, S. 140 als Carosches Reagens erwähnt. Von den Estern der Schw. sollen der Dimethyl- und der Diäthylester, $(CH_3)_2SO_4$ und $(C_2H_5)_2SO_4$, Erwähnung finden.

1. Das käufliche **neutrale schwefelsaure Kalium** der Drogisten, Kalium sulfuricum, Sal polychrestum Glaseri, hat schon mehrfach schwere Vergiftungen veranlasst, welche mit Aetzerscheinungen verbunden waren. Obwohl jedes neutrale Kaliumsalz, wofern es konzentriert verwendet wird, Aetzwirkungen im Verdauungstraktus hervorruft, ist doch gerade dieses Salz häufig auch noch mit saurem schwefelsaurem Kalium sowie mit ätzenden Salzen des Zinks und Kupfers verunreinigt. So erklärt es sich, dass selbst Todesfälle dadurch zu stande gekommen sind. Die **Sympt.** bestanden in brennenden Schmerzen im Leibe, in Erbrechen und Durchfall. Bei der Sektion fand sich mässige Gastroenteritis.

2. Das **neutrale schwefelsaure Natrium,** Natrium sulfuricum, Sal Glauberi, wird als Abführmittel sehr viel benutzt, ist daher in

reiner Form bequem zugängig und wirkte durchweg, schon weil es statt des giftigen Kaliums das weniger giftige Natrium enthält, viel milder als das vorhin genannte Salz. Das Gleiche gilt vom **schwefelsauren Magnesium** oder Bittersalz, Magnesium sulfuricum. Im entwässerten Zustande wirken natürlich beide Salze stärker. Betreffs des Zustandekommens der Abführwirkung und des physiologisch-chemischen Verhaltens beider Salze sei auf das S. 10—11 Gesagte sowie auf mein Lehrbuch der Pharmakotherapie (Stuttgart 1897) S. 378 u. 393 verwiesen.

3. Anhangsweise sei kurz das stark oxydierend wirkende **Natriumpersulfat** erwähnt, welches von R. Friedländer und von J. Nicolas geprüft wurde. Intravenös liegt die tödliche Dose für das Kaninchen bei 0,3—0,4 g pro kg; kleine Dosen werden subkutan und namentlich innerlich allerdings vertragen. Hämoglobinlösungen wandelt es rasch in Methämoglobin um. Vergiftungen sind bis jetzt noch nicht vorgekommen, da das Mittel eben erst eingeführt wird. In zu grossen Dosen innerlich verabfolgt, macht es Magendarmentzündung.

4. Von den Estern der Schwefelsäure ist der Dimethylester, meist **Dimethylsulfat** genannt, wegen seiner Giftigkeit berüchtigt. S. Weber beschrieb kürzlich drei in der Anilinfabrik Fechenheim damit vorgekommene Intoxikationen von Menschen, von denen die eine sogar letal verlief und dazu Veranlassung gab, den Stoff auch an Tieren zu prüfen. Dabei ergab sich, dass die Wirkungen nicht etwa auf die Zerfallsprodukte der Verbindung, d. h. auf Schwefelsäure und Methylalkohol zu beziehen sind, sondern dem ganzen Moleküle in ungespaltenem Zustande zukommen. Die Wirkungen äussern sich in zwei ganz verschiedenen Richtungen. Zunächst treten an allen Applikationsstellen der äusseren Haut, des Magendarmkanales und bei Einatmung in den Lungen Aetzerscheinungen auf und erschweren das Hantieren mit diesem Ester sehr. In zweiter Linie treten nach der Resorption von seiten des Centralnervensystems nicht nur Koma und Lähmungen wie bei anderen Aethern und Estern der Fettreihe, sondern bei Tieren auch heftige Konvulsionen auf. Ein Gegengift gegen diese Verg. giebt es bis jetzt leider noch nicht.

5. Weber prüfte auch das **Diäthylsulfat,** d. h. den Schwefelsäurediäthylester, der zwar keine Aetzerscheinungen, wohl aber ebenfalls Konvulsionen und Lähmung hervorruft.

Lit. Ueber Kaliumsulfat siehe bei Schuchardt in Maschka p. 151 und bei Lewin, Tox. — Rich. Friedländer, Ueber überschwefelsaures Natrium und Kalium. Ther. Mh. 1899, p. 99. — Jos. Nicolas, La toxicité du persulfate de soude ou persodine. Journ. de pharm. juillet 1900, p. 34; Compt. rend. de la soc. de biol. 1900, Nr. 17; La semaine méd. 1900. — S. Weber, Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 113. — G. Vogel, Ueber die Wkg. einiger Säureäther. Diss. Bonn 1897. — Lorenz, Ueber die Wkg. einiger Ester der Fettreihe. Diss. Würzburg 1899. — Leymann, D. Vj. öff. Ges.-Pfl. Bd. 33, 1902, p. 377. — M. Mugdan, Ztschr. f. Elektrochem. Bd. 9, 1903 (Formel der Caroschen Säure).

Da im vorstehenden schon mehrfach neben der Schwefelsäure die schweflige Säure erwähnt wurde und da letztere infolge eines interessanten Konfliktes der Meinungen im Vordergrunde des Interesses steht, sei sie gleich hier mit besprochen.

2. Schweflige Säure und deren Salze.

Aet. Die schweflige Säure, Acidum sulfurosum, H_2SO_3, und ihr an sich gasförmiges, in komprimierter Form als Flüssigkeit in den Handel kommendes Anhydrid, SO_2, sind kräftige Reduktionsmittel, welche zum Bleichen daher vielfache Verwendung finden. Weiter wirken sie entkalkend auf Knochen und dienen daher mit zur Herstellung von Knochenleim; weiter wirken sie bei Kochhitze lösend auf die sogen. Inkrustationsstoffe des Holzgewebes und werden daher in Holzstofffabriken in sehr grossen Mengen verwendet. Die als Abfallsprodukt dabei gewonnene Sulfitlauge kommt als Lignosulfit zur Behandlung von Lungenkrankheiten in den Handel und kann bei ungeschickter Anwendung ganz ähnliche Vergiftungen hervorrufen, wie sie in den Holzstofffabriken vorkommen. Die dritte Anwendung der schwefligen Säure und ihrer sauren Salze beruht auf ihren antiseptischen Wirkungen. Diese Präparate werden daher zum Desinfizieren von Weinfässern, Wohnräumen, zum Konservieren von Hackfleisch, Bier, Wein etc. nicht selten angewandt. Dabei entstehen leicht Vergiftungen der betreffenden Arbeiter. Auch bei der Verhüttung schwefelhaltiger Erze und bei der Schwefelsäurefabrikation kommen Dämpfe von schwefliger Säure vor und können schädlich wirken. Dass jedes Schwefelzündholz beim Anbrennen SO_2 entwickelt, braucht wohl kaum erst erwähnt zu werden. In der Luft grosser Fabrikstädte sind stets messbare Mengen von SO_2 enthalten, da die Kohlen meist etwas Schwefel enthalten. Im Winter absorbiert der frisch gefallene Schnee die schweflige Säure aus der Luft und oxydiert sie allmählich zu Schwefelsäure.

Wirk. Die H_2SO_3 und SO_2 entfalten beim Einnehmen oder Einatmen lokale und entfernte Wirkungen. Lokal wirkt das Gift zunächst reduzierend, geht dabei in Schwefelsäure über und wirkt als solche in der S. 16 besprochenen Weise ätzend. Die entfernte Wirkung ist teils eine reflektorische, teils beruht sie auf Ansäuerung und Zersetzung des Blutes. Alle Wirkungen kommen namentlich der freien schw. Säure bezw. ihren sauren Salzen zu; die neutralen Salze wirken nicht so stark lokal reizend, wohl aber lähmend auf das Nervensystem. Subkutan ist 0,69 pro kg Kaninchen die tödliche Dose; intravenös ist sie noch 3mal kleiner.

Sympt. Die ersten Versuche mit genauer quantitativer Bestimmung der eingeatmeten SO_2 stellte Ogata im kleinen Pettenkoferschen Respirationsapparat, über den ich auf Bd. I, S. 208—210 verweise, an. Weitere stammen namentlich von K. B. Lehmann. Schon bei 0,006—0,010 Vol. SO_2 auf 1000 Vol. Luft entsteht Reiz in der Nase und Kratzen in der Trachea. Bei 0,015—0,020 Vol. wird der Aufenthalt in solcher Luft unangenehm, wenn auch zur Not noch von jedem für kurze Zeit erträglich. 0,03 Vol. auf 1000 machen dagegen schon nach wenigen Minuten manche Menschen, namentlich Wöchnerinnen, Magenkranke und empfindliche Personen geradezu krank, indem heftiges Beissen in der Nase, Niesen und Hustenreiz eintritt. Wie ich in dem von mir eingerichteten Görbersdorfer Lignosulfitinhalatorium feststellen konnte, ist allerdings die individuelle Toleranz der verschie-

denen gesunden und kranken Menschen sehr verschieden, indem bei einigen sehr rasch Gewöhnung eintritt. Die Wirk. grösserer Dosen wurde an Tieren studiert. Bei 0,04 Volumproz. der Luft an SO_2 traten bei Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen erhebliche Vergiftungserscheinungen ein, bei 0,06% erfolgte der Tod in 6 Stunden und bei 0,08% in 20 Minuten. Ob das Gas durch eine Trachealkanüle eingeatmet wurde oder durch die Nase, war bei den grossen Dosen gleichgültig. Die Krankheitserscheinungen bestanden in Trübung der Cornea, Dyspnöe, Cyanose, Konvulsionen. Eine zweite Art der Verg. ist die innerliche. Sie kommt z. B. zu stande durch Genuss von mit schwefliger Säure versetzten Getränken und Speisen. Kämmerer fand in Weisswein im Mittel 93 mg, in Rotwein 36 mg, in Süsswein 17 mg SO_2 pro Liter. Vorsichtige wollen jetzt nur 10—20 mg freie schw. Säure pro Liter zulassen. Herz fand im Biere bis 89 mg pro Liter. Nicht selten wurden aber die angeführten Zahlen früher noch überschritten, und dann bedingte der dauernde reichliche Genuss solcher Getränke Magendarmkatarrh und andere chronische Störungen. Von Speisen, welche in derselben Weise schädlich wirken können, sind namentlich Fleisch und Wurstwaren zu nennen, denen teils die freie Säure, teils die Natriumsalze und teils das saure Kalciumsalz zugesetzt wird, um sie nicht nur vor Fäulnis zu bewahren, sondern auch die rote Fleischfarbe länger bestehend zu machen. Geheimrat Liebreich in Berlin hält derartige Zusätze für erlaubt und wünschenswert, Prof. Kionka in Jena und mit ihm das Reichsgesundheitsamt halten sie für schädlich und setzten deren Verbot durch. Bedenkt man, dass im Magen durch die Salzsäure auch aus den Sulfiten freie schw. Säure abgeschieden wird, dass diese Säure aber nach Kunkel noch in 0,5—1%iger Lösung ausgedehnte toxische Gastritis verursacht, so wird man nicht umhin können, zu wünschen, dass höchstens ein minimaler Zusatz solcher Substanzen verstattet wird, namentlich da die von Buchholz in Dorpat für die freie Säure zuerst geprüfte und von Linossier und von Bokorny bestätigte mikrobenwidrige Wirkung auf Fleisch, was die Sulfite anlangt, nach neueren Versuchen unzuverlässig ist. Nach Brand kommen gelegentlich auch in Obst und Gemüse bedenkliche Mengen schw. Säure vor. Dass auch äusserliche Verg. durch Tragen von mit schw. Säure gebleichten Unterkleidern vorkommt, zeigte O. Rössler.

Ther. Staatsgesetze, welche die in Genussmitteln und Nahrungsmitteln vorkommenden Mengen unserer Säure und deren Salze auf ein möglichst geringes Mass herabdrücken, scheinen mir unentbehrlich. Bei uns in Deutschland sind die Sulfite zur Fleischkonservierung jetzt ganz verboten. In Fabrikräumen, wo die Säure sich bildet, sorge man für Ventilatoren und Vorrichtungen, welche das Entweichen der Säure hindern. Im Notfalle lasse man die am meisten ausgesetzten Arbeiter Schutzmasken tragen, denen ein fortwährender Strom reinen Sauerstoffs zugeleitet wird.

Sekt. Das Blut war bei Ogatas Tieren nach Verg. mit der freien Säure selbst in den Arterien auffallend dunkel und soll an einigen Stellen sogar sauer reagiert haben. Bei Einwirkung der neutralen Salze unserer Säure wird es dagegen nach Landolt und Rubner ziegelrot.

Nach Kionkas älteren und neueren Versuchen ruft das als Präservesalz benutzte neutrale Natriumsulfit, auch wenn es nur in den üblichen Mengen (0,2 %) als Konservierungsmittel dem Fleische zugesetzt wird, bei länger fortgesetzter Fütterung bei Hunden schwere Blutzersetzung und als Folge davon multiple intravitale Gefässverlegung und subendokardiale Blutaustritte hervor. Bei denselben Hunden fand Kionka ferner entzündliche oder degenerative Prozesse im Magen, im Darm, in Leber, Niere, Herzmuskel und Lungen. Bei Ogatas Einatmungsversuchen der freien Säure war die Respirationsschleimhaut katarrhalisch, ja selbst krupös verändert; Bornträger fand nach Sulfitfütterung Lungenblutungen. Gegen die Versuche Kionkas ist von mehreren Seiten Einspruch erhoben worden, da bei ebenso angestellten Kontrollversuchen die Tiere gesund geblieben seien. Es ist daher vielleicht möglich, dass die Dosen, welche zur Hervorrufung des von Kionka beschriebenen Vergiftungsbildes nötig sind, etwas höher gegriffen werden müssen, als oben angegeben ist. Bei Menschen machen Dosen des Natriumsulfits von 1—2 g profuse Diarrhöe und Erbrechen.

Nachw. Schweflige Säure oder deren Salze wird man meist wohl bei der Sektion nicht mehr im Körper antreffen, wohl aber Schwefelsäure und deren Salze. über deren Nachweis ich auf das S. 20 Gesagte verweise. Zum Nachweis der schw. Säure in Bier, Wein etc. kann man sich nicht immer auf die Nase verlassen, sondern man versetzt die betreffende Flüssigkeit mit Zink und Salzsäure, wobei sich H_2S entwickelt, der leicht nachzuweisen ist. Meist ist freilich der quantitative Nachweis nötig, da Spuren von H_2S bei manchen Gärungen entstehen oder aus dem geschwefelten Hopfen sich bilden etc. Man versetzt zu diesem Behufe 200 ccm Bier oder Wein mit 5 ccm Phosphorsäure (offic.) und destilliert davon 100 ccm ab unter Benutzung eines Liebigschen Kühlers, dessen ausgezogenes Kondensationsrohr in 20 ccm $^1/_{10}$-Normaljodlösung hineinragt, ab. Sehr empfehlenswert ist es, die Prozedur vorzunehmen, während ein Strom gewaschener CO_2 durch den Destillationskolben streicht. Die Jodlösung darf nicht vollkommen entfärbt werden; widrigenfalls müsste in einem neuen Versuche mehr Jod vorgelegt werden. Letzteres führt die durch die Phosphorsäure ausgetriebene schw. Säure in Schwefelsäure über nach der Formel: $SO_2 + 2H_2O + J_2 = H_2SO_4 + 2HJ$. Die Schwefelsäure des Destillates wird nach dem Ansäuern mit ClH mittels Chlorbaryum gefällt und als Baryumsulfat gewogen oder titrimetrisch bestimmt.

Lit. M. Ogata, Arch. f. Hygiene Bd. 2, 1884, p. 223. — Ldw. Pfeiffer, Die schweflige Säure etc. Hygienische Tagesfragen Nr. 3. München 1888. Ferner Arch. exp. P. Bd. 27, 1890. p. 261 (mit weiterer Lit.). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. 18, 1893, p. 180; Papierzeitung 1893, Nr. 64—71. — H. Kionka, Z. f. Hyg. u. Inf. Bd. 22, 1896, p. 351. — Sendtner, Schw. Säure im Schnee. München 1887. — J. Brand, Schw. Säure in Obst und Gemüse. Bayr. Industrie- u. Gewerbeblatt 1889, Nr. 47. — Plagge & Trapp, Die Methoden der Fleischkonservierung. Berlin 1893. — Bokorny, Chem.-Ztg. 1893, Nr. 87. — Péron, Schm. Jb. Bd. 249, 1896, p. 23 (Tod durch Einatmung). — Jahnke, Einw. von Natriumsulfit auf den Fleischfarbstoff. Z. f. angew. Chemie 1900, p. 1036. — Bornträger, Die Beurteilung des Zusatzes schwefligsaurer Salze zum Fleische vom sanitätspolizeilichen Standpunkte. Leipzig 1900. — O. Rössler, Arch. d. Pharmazie Bd. 237, 1899, p. 391. — Lebbin & Liebreich, Konservierung und Färbung von Fleischwaren; Beilage der Allg. Fleischerzeitung 28. Februar 1901. — Lebbin & Kallmann, Z. f. öff. Chem. Jg. 7, 1901, Heft 17. — O. Liebreich, Aerztl. Sachverst.-Ztg. Jg. 7, 1901, Nr. 24. — Lebbin & Kallmann, Die Med. Woche 1902, Nr. 11, p. 109. — H. Kionka, Aerztl. Sachverst.-Ztg. Jg. 8, 1902, Nr. 4; D. m. W. 1902, Nr. 6 u. Nr. 33. — H. Kionka & L. Ebstein, Z. f. Hyg. u. Inf. Bd. 41, 1902, p. 123 (mit 2 farbigen Tafeln). — E. Harnack, D. m. W. 1902, p. 887. — Ugo Brizi, Chem. Cbl. 1903, Bd. 2, p. 630 (Wirkung auf Pflanzen). Vergl. auch Rubner, Ebenda Bd. 1, p. 1093 (Wirkung auf den Blutfarbstoff).

Anhang.

1. Das **Natriumthiosulfat,** $Na_2S_2O_3$, früher offizinell als unterschwefligsaures Natron, Natrium subsulfurosum, wird in der Chemie als Reduktionsmittel, bei der Chlorbleiche zur Entfernung von überschüssigem Chlor und in der Photographie als sogen. Fixiersalz sehr häufig verwendet. Die darin enthaltene Säure zerfällt, in Freiheit gesetzt, in Schwefel und Kohlensäure. In grösseren Mengen in den Darmtraktus eingeführt, ist unser Salz im stande, Brechneigung, Ekelgefühl, Erbrechen und weichen Stuhl, sowie Kopfschmerz zu veranlassen. Ich selbst habe das Mittel in 5%iger wässriger Lösung esslöffelweis oft verordnet, habe aber bei dieser Dosierung von den genannten Erscheinungen fast nichts gesehen. Dagegen trat intensiver Schwefelwasserstoffgeruch der Ructus und Flatus ein.

2. Der **Schwefelwasserstoff,** H_2S, ist ein farbloses, intensiv nach faulen Eiern stinkendes Gas, welches sich reichlich in Wasser zu einer sauer reagierenden Flüssigkeit, Aqua hydrosulfurata, löst. Diese darf nicht etwa verwechselt werden mit der unter Kompression in der Kälte aus dem wasserfreien Gase hergestellten Flüssigkeit, welche beim Nachlassen des Druckes sofort wieder Gasform annimmt. Verg. durch H_2S kann akut und subakut oder chronisch verlaufen. Die akute Verg. durch chemisch reinen H_2S kommt fast nur in chemischen Laboratorien vor. Eine Mischverg., bei welcher der H_2S die wesentlichste Rolle spielt, ist die in praxi so sehr oft vorkommende durch Kloaken-, Latrinen-, Mistgrubengas, wobei neben 2,5—8,0% H_2S auch noch CO_2 und NH_3 in der Form von kohlensaurem Ammoniak und von Schwefelammonium eine Rolle spielen. Auch andere faulende animalische und vegetabilische Stoffe können H_2S entwickeln; die Luft in Lohgruben der Gerbereien z. B. kann bis 13% davon enthalten. Casper beschrieb einen Fall, wo sechs Menschen fast momentan in einer Lohgrube zu Grunde gingen. Die Verg. betrifft weiter oft Arbeiter, welche Mistgruben zu entleeren haben. Aber selbst das Schlafen in der Nähe geöffneter Latrinen, ja das Hantieren mit in die Grube gefallenen bewusstlosen Menschen ist gefährlich. Weitere Stätten der H_2S-Bildung sind die Flachsröstereien, die Leuchtgasanstalten, die Ultramarinfabriken etc. Im Dampf des gewöhnlichen Schiesspulvers sind bis 6‰ H_2S enthalten. In den sogen. Schwefelbädern badet der Mensch nicht nur in H_2S-Wasser, sondern er atmet auch dessen Dämpfe ein. Beim Verstäuben solcher Wässer verschwindet der H_2S jedoch infolge von Oxydation. Die in den Inhalatorien der Schwefelbäder wahrgenommenen Erscheinungen dürfen also nicht ohne weiteres auf H_2S bezogen werden. Endlich ist zu beachten, dass auch im menschlichen Körper fortwährend H_2S neben CH_3SH sich entwickelt und unter Umständen zu einer Autintoxikation führen kann, nämlich falls die Fäulnisprozesse im Darm abnorm stark sind. Umgekehrt kann der Organismus durch die H_2S-Gruppe entgiftend auf Blausäure einwirken. Ueber dies alles wird später gesprochen werden.

Wirk. Ueber die Stellung des H_2S im toxikologischen System kann man verschiedener Ansicht sein. K. B. Lehmann rechnet ihn

zu den lokal irritierenden Gasen, Pohl zu den ausgesprochensten Nervengiften; ich selbst habe ihn früher immer unter den Blutgiften abgehandelt. Es handelt sich eben um eine Wirkung, welche sich aus lokaler Irritation, Affektion des Centralnervensystems und Zersetzung des Blutes zusammensetzen kann. Die örtliche Reizung betrifft alle dem Gase zugängigen Schleimhäute. An den Augen tritt sehr rasch Rötung und Entzündung der Bindehaut ein; an den Lippen kann es bis zu Bläschenbildung, im Darm zu schmerzhaften Durchfällen kommen; die Reizzustände der Luftwege können lange anhalten. Auf Affektion des Centralnervensystems deuten schwere Krampfanfälle, welche bei Rückenmarksdurchschneidung in dem unterhalb des Schnittes gelegenen Teile ausbleiben. Auch die spinalen und peripheren vasomotorischen Centra werden nach kurzer und inkonstanter Reizung gelähmt. Smirnow sah typisches Cheyne-Stokessches Atmen, was auf Mitleidenschaft der Medulla oblongata schliessen lässt. Das Herz wird ebenfalls angegriffen und zwar geschwächt. Betreffs der Blutwirkung ist festgestellt, dass O_2Hb von H_2S zwar angegriffen wird, sauerstofffreies Hb aber nicht, und dass braune Lösung von oxydativem MetHb sofort gerötet wird (vergl. Bd. I, S. 97). Das auf O_2Hb unter Einwirkung von viel H_2S bei gleichzeitigem Sauerwerden der Reaktion entstehende Produkt nennt sich Schwefelmethämoglobin oder Sulfhämoglobin. Es hat ein dem MetHb ähnliches Absorptionsspektrum. Seine Lösung nimmt bei weiterer Einwirkung von H_2S eine Olivenfarbe an und geht in ein der Hämatinstufe zugehöriges Derivat über. Da die Veränderung des Blutes aber meist erst post mortem zu stande kommt und in vita bei Menschen noch nie sicher beobachtet worden ist, so muss sie im Interesse der gerichtlichen Medizin zwar besprochen werden, kann aber von der Besprechung der Wirkungen, welche in vita zu bemerken sind, abgetrennt werden. Hier ist nur zu sagen, dass bei Inhalation selbst von tödlichen Dosen von H_2S im Blute sofort daraus Schwefelalkali entsteht, welches rasch weiter umgewandelt wird. Ein anderer Teil des H_2S bleibt als solcher im Plasma gelöst und wird bei der Exspiration neben CO_2 ausgeatmet.

Sympt. Wird eine Luft eingeatmet, welche mehrere Prozent H_2S enthält, so stürzt der Mensch binnen wenigen Sekunden nieder, ist bewusstlos und stirbt fast unmittelbar ohne vorausgehende Krämpfe. Es ist dies die sogen. apoplektische Form der Schwefelwasserstoffvergiftung (von Hasselt). An Tieren wurde diese Form von Lehmann studiert. Er fand, dass selbst in einer Atmosphäre, welche nur 0,1—0,3% H_2S enthält, sofort die schwerste Vergiftung eintritt, welche unter den heftigsten Konvulsionen und stärkster Dyspnöe Katzen und Kaninchen binnen 10 Minuten tötet. Bei Aufenthalt in einer Atmosphäre von 0,04—0,08% H_2S kommt nebenbei eine lokal reizende Wirkung auf die Schleimhäute speziell des Respirationstraktus zu stande und der Tod erfolgt unter entzündlichem Lungenödem (im Sinne von Sahli) nach voraufgegangenen Konvulsionen. Auch die Schleimhäute des Auges, der Nase und des Mundes lassen bei mehrstündiger Dauer der Einwirkung die irritative Wirkung des Giftes erkennen. Speichelfluss ist fast immer vorhanden. Ratten und Mäuse, welche in Aborten

leben, erlangen allmählich eine gewisse Immunität gegen das Gas; ebenso auch einzelne Menschen. Die meisten Menschen ertragen nur 0,01% H_2S in der Atemluft. An drei Menschen sah Lehmann schon bei 0,02% H_2S in der Luft binnen 5—8 Minuten starkes quälendes Reissen der Augen, der Nasen- und Rachenschleimhaut eintreten und nach 30 Minuten war der Zustand kaum noch zu ertragen. Eine Luft mit 0,05% H_2S war das Aeusserste, was einem Menschen zugemutet werden durfte, indem nach 30 Minuten ausser Augenschmerzen, Nasenkatarrh, Dyspnöe und Husten auch Herzklopfen, Schwindel, unsicherer Gang, Zittern der Extremitäten (für 2 Stunden), hochgradige Mattigkeit, intrakranielles Druckgefühl, Blässe, kalter Schweiss und Kopfschmerz, ja Benommenheit eintraten. Lehmann nimmt an, dass bei 0,07—0,08% H_2S der Mensch nach einigen Stunden lebensgefährlich erkrankt und bei 0,1—0,15% H_2S in der Luft rasch stirbt. Nicht unwichtig ist, dass die Sympt. unter Umständen bei den Patienten sich erst entwickeln, nachdem sie die giftige Atmosphäre scheinbar gesund verlassen haben. So berichtete A. Cahn von einem Studenten, der von 9—11 Uhr mit H_2S zu hantieren hatte, dann nach Hause ging und erst hier am Nachmittag unter Schwindel und wiederholten Ohnmachten zusammenbrach. Die weiteren Symptome bestanden in quälenden Schmerzen unterhalb des Nabels, Sopor, Erbrechen und solcher Schwäche der Atmung, dass zur Faradisation der Phrenici geschritten werden musste. Im Harn des folgenden Morgens fand sich Zucker und Urobilin. Die Schmerzen im Hypogastrium hielten 3 Tage lang an. — Von anderen Autoren sind noch folgende Sympt. gelegentlich bei akuter H_2S-Verg. wahrgenommen worden: Mydriasis, Pulsverlangsamung, Cheyne-Stokessches Atmen, Nystagmus, Trismus, Tetanus. Von Nachkrankheiten werden Conjunctivitis, Lähmungen, Meningitis, lange anhaltender Kopfschmerz, gastrische Störungen und Durchfall genannt.

Bei Arbeitern, welche fast täglich mit H_2S zu thun haben, kommen als Zeichen chronischer Erkrankung Conjunctivitis, Kopfschmerz und gastrische Störungen zum Vorschein. Das Aussehen wird fahl; die Haut neigt zu Furunkulose. Nach Sonnenschein-Classen werden einzelne Chemiker, welche oft mit H_2S arbeiten, in späteren Jahren nicht nur nicht immun, sondern von nervösen Kopfschmerzen befallen und ausserordentlich empfindlich gegen diesen ihnen früher weniger unangenehmen Körper. Lersch erwähnt auch noch auffallende Schwäche des Muskelsystems.

Sekt. Bei blitzartig schnell Gestorbenen braucht sich gar nichts zu finden. Bei etwas langsamerem Eintritt des Todes kann man in den Körperhöhlen und an den Organen unter Umständen charakteristischen Geruch wahrnehmen; auffallend ist derselbe aber nur bei in der Mistgrube Verstorbenen, die nicht sofort herausgezogen wurden. Grünliche Verfärbung des Gehirns, ja der ganzen Leiche oder des Blutes ist bei sofortiger Sektion noch nicht vorhanden, tritt aber bei Grubenleichen nach einiger Zeit ein und ist dann sehr charakteristisch. Dieselbe Färbung kann sich beim Faulen aber in jeder normalen Leiche bilden, wenn auch erst später. Bei sofortiger spektroskopischer Untersuchung des Blutes eines eben an H_2S Gestor-

benen finden sich meist von Schwefelmethämoglobin nicht einmal Spuren. Nach Harnack thut man gut, zum Nachw. des H_2S im Blute Gehirnblut zu wählen. Das am häufigsten veränderte Organ ist nach Lehmanns Versuchen die Lunge, die bei mehrstündiger Vergiftung fast immer ödematös wird. E. Kossatz betont ferner eine dunkle Verfärbung des Lungenparenchyms sowie Hervorquellen von Schaum und manchmal von bräunlichem Blutwasser auf der Schnittfläche. Wo es nicht zum Lungenödem kommt, da ist die Lunge mindestens hyperämisch. Auch Randemphysem ist häufig, wenigstens bei Tieren. — Die Kornea kann getrübt sein.

Ther. Prophylaktisch ist sehr viel, therapeutisch sehr wenig zu machen. Noch im April 1892 brachten die deutschen Zeitungen wieder einen Bericht, wo eine aus vier Personen bestehende Familie binnen einer halben Stunde nacheinander beim Ausmisten in die Mistgrube stieg und darin tot umfiel. Solche Ereignisse wären unmöglich, wenn man bei uns, wie schon längst in Frankreich, eine obligatorische Vermischung des Inhaltes der Gruben vor dem Reinigen mit Eisensulfat (5 kg pro Kubikmeter) einführen wollte. In Paris kamen seit dem Bestehen dieser Verordnung binnen 18 Jahren nur zwei Todesfälle vor. Der Sinn dieser Massregel ist der, dass das Eisenvitriol, wenn es in Form einer Lösung dem Grubeninhalt zugesetzt und einigermassen damit gemischt wird, sehr erhebliche Mengen von Schwefelammon durch Umwandlung in Schwefeleisen absorbiert. Auch Entleerung der Gruben durch Saugdampfpumpen ist um vieles ungefährlicher als das eigentliche Ausmisten mit der Gabel. Auch das Hinablassen von Feuerbecken in die Tiefe der Grube hat Sinn, indem es darin eine kräftige Luftströmung und somit eine Verdünnung der schädlichen Gase mit atmosphärischer Luft veranlasst. Die bewusstlosen Arbeiter sind alsbald herauszuziehen, an frische Luft zu bringen und künstlich aus einer Sauerstoffbombe zu respirieren, während gleichzeitig ihre mit Jauche beschmutzten Kleider entfernt werden. Aspirierte Jauche ist nach Möglichkeit zu entfernen. Als Antidot hat man Chlor empfohlen und zwar in der Form eines vor Nase und Mund gehaltenen mit Chlorwasser oder Chlorkalklösung getränkten Tuches. Ich bezweifle, dass man dadurch allein jemals einen Vergifteten gerettet hat. Auch elektrische Reizung der Nervi phrenici ist empfohlen und kommt neben manueller künstlicher Respiration in Betracht.

Das Auftreten von H_2S im Harn nennt man Hydrothionurie. Man muss sie in echte und unechte zerlegen. Bei der unechten wird der H_2S nicht als solcher mit dem Harn entleert, sondern bildet sich beim Faulen gewisser organischer Schwefelsubstanzen, namentlich aus Oxyproteinsäure und Alloxyproteinsäure sowie aus Cystin.

Nachw. Ein sehr empfindliches Reagens für H_2S ist eine normale Nase. Ein mit Bleiacetatlösung befeuchtetes Stück Filtrierpapier wird von H_2S geschwärzt. Falls die Luft nur sehr wenig H_2S enthält, leitet man viele Liter derselben durch eine mit Bleiacetat gefüllte Waschflasche, wobei die farblose Lösung sich schwärzt. Weitere Reaktionen auf H_2S sind Gelbfärbung einer Lösung von arseniger Säure, Gelbfärbung einer Kadmiumsalzlösung und Schwärzung eines blanken Silberbleches oder Bleibleches. Als ungemein empfindliche Probe auf H_2S ist endlich die Violettblaufärbung einer Lösung von Nitroprussidnatrium zu nennen. Zur quantitativen Bestimmung empfiehlt

Lehmann die Absorption des Gases durch abgemessene Mengen von Jodjodkaliumlösung (1/10 Normal), deren Jodgehalt dabei nach der Formel $J_2 + H_2S = 2HJ + S$ verringert wird, und Zurücktitrieren des überschüssigen Jods mittels Natriumthiosulfatlösung. Vergl. auch Dragendorff, Erm. p. 64. Im Harn kann H_2S z. B. bei Cystinurie, Skorbut und Autintoxikationen auftreten.

Lit. J. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **22**, 1887, p. 1. — K. B. Lehmann, Arch. f. Hygiene Bd. **14**, 1892, p. 135. — Koppel, Liter. Zus. der Verg. von Menschen durch Blutgifte. Diss. Dorpat 1891, p. 118. — Smirnow, Med. Cbl. Jg. **22**, 1884, p. 641. — Uschinsky, Z. physiol. Chem. Bd. **17**, 1893, p. 222. — Menegazzi, Mitteil. d. chem. pharm. Inst. zu Padua Jg. 1892—93. — Greulich, Neue Studien über die Giftigkeit des vom Menschen inhalierten H_2S. Diss. Würzburg 1893. — Kwilewski, Ueber H_2S. Diss. Würzburg 1893. — Erismann, Ztschr. f. Biol. Bd. **11**, p. 207 (Gase der Mistgruben). — Lersch, Fundamente der prakt. Balneologie (Aachen) p. 529. — E. Harnack, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1897, Nr. 13 (ein Fall von Kloakengasverg.). — Bodzynski & R. Gottlieb, Med. Cbl. 1897, p. 577. — M. Cloëtta. Arch. exp. P. Bd. **40**, 1897, p. 29. — Bodzynski & K. Plank, Chem. Ber. Bd. **35**, 1902, p. 2959 (diese drei Arbeiten handeln über die den sogen. organischen Schwefel des Harns bildenden Substanzen). — Axel Winckler, Ueber Gasbäder und Gasinhalationen aus H_2S-Wässern. Arch. der Balneotherapie u. Hydrother. Bd. **2**, 1900, Heft 5 (Thioschwefelsäure entsteht). — Ganassini, Bollet. chim. farm. 1902, p. 418 (ein neues Reagens).

3. Das **Methylmerkaptan,** CH_3SH, welches sich nach Nencki unter den normalen Darmgasen neben H_2S findet, ist weit weniger giftig als dieser. Rekowski brauchte 169 mg desselben pro Kilo Kaninchen (subkutan als Ca-Salz), um letale Folgen zu erzielen. Es macht erst Reizung, dann Lähmung des Atemcentrums sowie Sopor und Koma. Das Blut wird bei Lebzeiten nicht verändert.

Lit. L. Rekowski, Arch. des sc. biol. de St. Péterb. T. **2**, 1893, p. 205.

4. Die Wirkung der **Schwefelalkalien,** speziell des Schwefelnatriums, Na_2S, ist nach Pohl der des H_2S analog. Aus diesem Grunde mögen sie hier besprochen werden, obwohl sie sonst eigentlich zu den alkalischen Aetzgiften gehörten. Bei Fröschen tritt danach Narkose und langsame Herzlähmung ein. Bei Warmblütern kommt es nach Einspritzung ins Blut zu rapidem Absinken des Blutdrucks, peripherer Gefässlähmung (Smirnow) und heftigen Konvulsionen. Die let. Dos. beträgt bei dieser Form der Darreichung 6 mg pro kg Tier. Die Todesursache ist nicht etwa Sauerstoffentziehung, sondern centrale Lähmung. Blutveränderungen treten überhaupt nicht ein. Bei Einführung der einfachen Sulfide oder der Polysulfide des Kaliums, Natriums oder Kalciums, welche man wohl als Schwefelleber, Hepar Sulfuris bezeichnet, in den Magen entsteht hier sowie schon im Munde eine Anätzung und typische H_2S-Vergiftung.

5. Der **Schwefel** an sich ist namentlich in sehr fein verteilter Form, wie er in der Schwefelmilch, Lac sulfuris, enthalten ist, keineswegs unlöslich und unwirksam, sondern wandelt sich im Darme in Kontakt mit dem alkalischen Darmsaft in Schwefelalkali und in H_2S um und wirkt wie diese zunächst lokal reizend, worauf die Brauchbarkeit des Schwefels als Abführmittel beruht, sowie sodann nach der Resorption gerade so wie die Schwefelalkalien. Immerhin nahm Andr. Krause 22 g pro Tag ohne Schaden ein. Im Harn erscheint er zu 5—10% in oxydierter Form wieder, d. h. als unterschwefligsaures und als schwefelsaures Salz, zum Teil aber auch unoxydiert als

sogen. organischer Schwefel. Die Respirationsluft kann spurweise nach H_2S riechen. Die Haut scheidet ebenfalls eine silberschwärzende Substanz aus. Der organische oder neutrale Schwefel des Harns wurde schon oben (S. 31) kurz erwähnt. Wir rechnen zu demselben von normalen Harnbestandteilen die Oxyproteinsäure s. Uroprotsäure und die Alloxyproteinsäure. Erstere bedingt die Ehrlichsche Diazoreaktion. Das Rhodankalium des Harns stammt beim Menschen aus dem Speichel, beim Hunde nach Nencki zum Teil auch aus dem Magensafte. Ob es durch Schwefeleingabe vermehrt werden kann, fragt sich. Der Cystingehalt des Harns bei Cystinurie wird von Schwefeleingabe nicht beeinflusst. Unterschweflige Säure findet sich im Katzen- und Hundeharn immer, im Menschenharn bei Cystinurie und Typhus vereinzelt. Schwefeleingabe beeinflusst sie wohl kaum. Nach Hertwig ist für Tiere die Giftigkeit des Schwefels (in Form der Schwefelblumen, Flores sulfuris s. Sulfur sublimatum) eine nur geringe. So vertrug ein Pferd binnen 16 Tagen 2800 g. Vom dritten Tage der Darreichung ab roch der Schweiss deutlich nach Schwefelwasserstoff und gab die Bleireaktion; die Nase sonderte stark ab: es bestand Durchfall, aber nicht Appetitlosigkeit. Krämpfe traten nicht auf. Das Blut wurde vom zehnten Tage ab dunkler und zuletzt in den Arterien fast schwarz, dünnflüssig und langsam gerinnend. Regensburger sah bei Hunden blutige Diarrhöen. Kunkel sah bei äusserlicher Anwendung von Schwefelmollin Schwindel, Kopfschmerz etc. Die chronische Verg. studierte Hg. Schulz.

Lit. Andreas Krause, De sulfuris transitu in urinam. Inaug.-Diss. Dorpat 1853. — Regensburger, Z. f. Biologie Bd. **12**, 1877, p. 480. — W. Presch, Virch. Arch. Bd. **119**, 1890, p. 148. — Hg. Schulz, Pflüg. Arch. Bd. **54**, 1893, p. 555 u. Bd. **56**, 1894, p. 203 (Schwefelbestimmungen). — Derselbe, Studien über die Pharmakodynamik des Schw. Greifswald 1896. — Eg. Pollacci, Diffusion de l'acide sulfocyanique dans les deux règnes organiques. Turin 1904. Vergl. meine Kritik darüber in Chem.-Ztg. 1904, Nr. 6, p. 68.

Selen und **Tellur** verhalten sich chemisch dem Schwefel ähnlich, physiologisch aber dem Arsen. Beide werden aus fast allen ihren Verbindungen im Organismus zu Methyltellurid und Methylselenid, $Te(CH_3)_2$ und $Se(CH_3)_2$ unter Paarung (vergl. Bd. I, S. 38) reduziert, was beim Tellur der Atemluft für längere Zeit einen aashaften knoblauchähnlichen Geruch verleiht, den man als Wismutatem schon längst kennt, da gerade im Wismut das Tellur nicht selten als Verunreinigung vorkommt. Seit einiger Zeit wird das tellursaure Kali, Kalium telluricum, K_2TeO_4, therapeutisch verwandt und bedingt dann denselben Geruch. Den Grund zu dieser Anwendung bildet die von diesem Salze bewirkte völlige Aufhebung der Schweissabsonderung. Nach Versuchen an der Katzenpfote ist der Angriffspunkt ein peripherer (vergl. Bd. I, S. 268—270). Der Tellurwasserstoff, H_2Te, besitzt nur geringe Reizwirkungen und wird nach Eulenberg im Organismus rasch unter Abscheidung von schwarzem Tellur zerlegt. Diese schwarzen Körnchen lagern sich nach Beyer in den Zellkernen ab. Die Organe der vergifteten Tiere können schon makroskopisch die Tellureinlagerung zeigen; namentlich Leber und Nierenrinde können grün, blau und grau verfärbt sein. Nebenbei kann der Harn Cylinder, Eiweiss und Blut enthalten. Nach Einnehmen von nur

1 mg Tellursäure riecht der Atem des Menschen mehrere Tage penetrant nach Knoblauch (Mylius, Meusser, Groschuff). Das Verhalten des Selen weicht in einigen Punkten von dem des Tellur sehr ab. So macht es keine Harnveränderungen, obwohl es ebenfalls in denselben übergeht. Zweitens hat es keine lähmende Wirk. auf die Schweissapparate. Drittens wirkt der Selenwasserstoff (H_2Se) stark reizend auf die ihm zugängigen Schleimhäute, während er gleichzeitig unter Einlagerung von rotem Selen in die Organe zerlegt wird. Von den Oxydationsstufen wirkt namentlich die freie selenige Säure auf Pflanzen nach Bokorny stark giftig, während freie Tellursäure und tellurige Säure ohne Wirkung sind. Bei Tieren wirkt die selenige Säure nach Japha in hohem Grade ätzend, so dass bei Einführung derselben in den Magen eine Arsenikverg. vorgetäuscht werden könne. Selenigsaures Natrium tötet nach Chabrié & Lapique Hunde nach subkutaner Verg. schon in einer Menge von 3 mg pro kg Tier; es ist also beträchtlich giftiger als das S. 25 besprochene schwefligsaure Natrium. Die Wirkung ist eine lokal reizende; gelegentlich wurde starkes Lungenödem beobachtet. Eine Oxydation der Säure oder ihrer Salze konnte im Organismus nicht nachgewiesen werden, wohl aber eine Reduktion. Von Czapek & Weil und von O. Modica wurden neue Versuche über die Wirkung des selensauren und des selenigsauren Natriums angestellt und gefunden, dass das selenigsaure Salz stärker und schneller wirkt als das selensaure. Bei Fröschen handelt es sich um Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens. Bei Warmblütern ähnelt die starke Verg. der der Frösche, während bei vorsichtigerer Dosierung auch noch Cheyne-Stokessches Atmen und schwere Magendarmerscheinungen, wenigstens bei Katze und Hund, auftreten (Erbrechen, wässrige Stühle etc.). 3—5 mg beider Salze pro kg wirken bei Hund und Kaninchen bereits toxisch. Die Darmerscheinungen sowie das Absinken des Blutdruckes stehen in Zusammenhang mit der vom Selen wie vom Arsen bedingten peripheren Lähmung der gefässverengernden Apparate des Splanchnikusgebietes (vergl. Bd. I, S. 229 u. 235). Gegen Ende können auch Krämpfe auftreten. Metallisches Selen ist nach Czapek & Weil sowie nach O. Modica ungiftig. Chronische Verg. durch selenigsaures Natrium macht nach Modica bei Kaninchen hochgradige Abmagerung. Nach Mead & Gies ähnelt das Tellur in seinen Wirkungen denen des Selen, Antimon und Arsen. Der Stoffwechsel von Hunden wird durch TeO_2, Na_2TeO_3, Na_2TeO_4 und Tellurtartrat, innerlich verabfolgt, nicht beeinflusst. Grosse Dosen machen Erbrechen, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörung, Somnolenz. Die Sektion ergiebt nach diesen Autoren Entzündung und Epithelbeschädigung der Magen- und Darmschleimhaut. Bei Subkutaninjektion von Tellurtartrat entstand Aufregung, Zittern, Abnahme der Reflexe, Somnolenz, Lähmung, Bewusstlosigkeit, Atemstillstand. An der Injektionsstelle und auch sonst wird reduziertes Te abgelagert. Die Ausscheidung des Te erfolgt durch die Lungen, die Fäzes und den Harn als Methyltellurid. Der Atem riecht danach monatelang. Bei innerlicher Eingabe erscheint die Hauptmenge reduziert zu Te im Kot. Auch die Galle wird tellurhaltig. Einatmung von TeO_2 bewirkt Ekel, Verstopfung, Verstimmung, Schlafsucht. Die Fähigkeit, Tellur und Selen in flüchtige Verbindungen überzuführen, kommt nach A. Maassen

nicht nur dem lebenden Tierkörper, sondern auch gewissen Schimmelpilzen und Bakterien zu. Während aber der Warmblüterorganismus stets Methylverbindungen bildet, entstehen durch die Wirkung der Mikroben stets die entsprechenden Aethylverbindungen.

Lit. Ant. Japha, Exp. nonnulla de vi Selenii in organismum animalem. Diss. Halis 1842. — Heeren, Diss. Göttingen 1861 (Wirk. des Tellur). — Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen Gasen, p. 454 u. 463. — Rabuteau, Gaz. hebdom. **16**, 1869, p. 241. — C. Chabrié & L. Lapique, Compt. rend. T. **109**, 1890, p. 182 u. 568; T. **110**, 1890, p. 52. — Neusser, W. kl. W. 1890, p. 437 (Wirkung auf die Schweisssekretion). — Fr. Czapek & Jos. Weil, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 438 (unter Hofmeister). — Fr. Hofmeister, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 198 (über Methylierung im Tierkörper). — Th. Bokorny, Chem.-Ztg. 1893, p. 1598 u. 1895, p. 1737. — Beyer, Arch. An. u. Phys. 1895, p. 225. — O. Modica, Annali di Chim. e Farm. **25**, 1897, fasc. 4 (besonders Stoffwechselversuche über Selen; der Eiweisszerfall steigt sehr).

Chemische Angaben betreffs des Nachweises finden sich bei den folgenden Autoren: B. Brauner, Wiener Monhf. **11**, 1890, p. 526 (volumetrische Tellurbestimmung). — Mylius, Chem. Ber. **34**, 1901, p. 2208 (Tellursäure). — J. F. Norris & H. Fay, Americ. Chem. Journ. **18**, 1896, p. 703 (jodometrische Bestimmung von Selen und seleniger Säure). — P. Jannasch, Chem. Ber. **31**, 1898, p. 2377 (quantitative Trennung von Selen und Tellur). — A. Maassen, Arb. aus dem Kais. Ges.-Amte Bd. **18**, 1902. Heft 2 (Se und Te können mittels Penicillium brevicaule nachgewiesen werden. Vergl. dieses Lehrbuch Bd. I, S. 145). — Tunicliffe & Rosenheim, Lancet 1901, 2. Febr. (Nachw. von Se neben Arsen im englischen Stärkezucker und Bier). — L. D. Mead & W. J. Gies, Americ. Journ. of Physiol. vol. **5**, 1902, p. 104. — Ueber die Stellung des Tellurs im chemischen System siehe Ldw. Staudemaier, Ztschr. f. anorg. Chem. Bd. **10**, 1895, p. 189.

3. Salpetersäure.

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Die Salpetersäure, HNO_3, wurde zu Vergiftungen teils als Scheidewasser (Aqua fortis), d. h. als 40—50%ige Lösung, teils als sogen. rauchende Salpetersäure, d. h. als eine Lösung von Untersalpetersäure in Salpetersäure, teils endlich als Königswasser, d. h. als ein Gemisch von Salz- und Salpetersäure benutzt. Die rohe Salpetersäure der Apotheke ist 61%ig, die reine 25%ig. Die genannten Flüssigkeiten werden in der Technik, z. B. zur Darstellung der Schwefelsäure, der Schiessbaumwolle, des Nitroglycerins, des rauchlosen Pulvers, des Mirbanöls, der Pikrinsäure, zum Vergolden von Kupfer, Messing, Bronze, zum Aetzen von Kupfer, Stahl, Stein, Eisen, zum Beizen der Haare im Hutmachergewerbe etc. sehr vielfach benutzt. Tartra konnte bereits im Anfang des 19. Jahrhunderts 56 Fälle von S.-Vergiftung zusammenstellen; seitdem sind nach Schuchardt noch 30—40 neue hinzugekommen. Hauptsächlich sind es zufällige Vergiftungen.

Wirk. Die S. koaguliert das Eiweiss der Organe, indem sie gleichzeitig in hohem Grade oxydierend und nitrierend wirkt. Unter diesen Einflüssen geht das Eiweiss, wo starke Säure eingewirkt hat, sehr bald unter Gelbfärbung in Xanthoproteinsäure über. Ammoniak hebt die Gelbfärbung nicht auf, sondern führt dieselbe wie alle Alkalien in Orange über. Nach Fr. Obermayer geht bei der

Verdauung des Xanthoproteins eine gelbe Substanz in Lösung und im Harn erscheint ebenfalls eine gelbe Substanz, welche mit Aether extrahierbar ist (Versuch an einer Ratte). Es scheint mithin der nitrierte Anteil des Eiweissmoleküls im Organismus abgespalten zu werden. Samuel hat wie über die Wirkungsweise der Schwefelsäure so auch über die der Salpetersäure am Kaninchenohr Versuche angestellt: um die gelbe Aetzstelle bildete sich ein schmaler weisser Brandhof. Die Gefässe thrombosieren wie bei der Schwefelsäureverg. im Bereiche der Säurewirkung. — Ausser durch Trinken kann die Vergiftung auch durch Einatmen zu stande kommen. Eine gewisse Menge von Dampf wird ja auch beim Trinken unwillkürlich mit eingeatmet. Zum Einatmen grösserer Mengen unserer Säure kommt es namentlich beim Platzen von mit der Säure gefüllten Ballons und beim Mischen von Chilisalpeter mit stark sauren Düngersubstanzen. Allerdings bilden die dabei sich entwickelnden Dämpfe ein Gemisch, in welchem auch salpetrige Säure, Untersalpetersäure und Stickoxyd mit enthalten ist.

Sympt. Viel Aehnlichkeit mit dem Bilde der Schwefelsäureverg., namentlich nach dem Trinken unserer Säure. Lippen und Mundschleimhaut färben sich erst weiss, dann gelb, zuletzt bräunlich. Enorme Schmerzen. Auftreibung des Leibes; Ructus; Erbrechen von mit dunklem Blute und gelben Schleimhautfetzen vermengtem Mageninhalt. Respiration dyspnoisch, schmerzhaft. Der Stuhl ist angehalten; die Harnsekretion stockt ebenfalls oft. Glottisödem und Lungenödem können eintreten. — Nach kurzem Einatmen fehlen meist schwerere Allgemeinerscheinungen, da nach O. Lassar nur äusserst wenig resorbiert wird. Die grössere Mengen solcher Dämpfe atmenden Menschen bekommen natürlich sofort Dyspnöe und Husten. Sobald sie an die frische Luft kommen, verschwinden diese Erscheinungen wohl für einige Stunden fast ganz, um dann von neuem aufs heftigste einzusetzen und unter Erstickung zum Tode zu führen.

Diagn. Man erkennt am Geruch des Erbrochenen und an der Farbe der Mundschleimhaut die S. meist leicht. Falls dies nicht genügt, so untersucht man den Harn, der ja normalerweise gar keine Salp. und auch keine Salze derselben enthält, chemisch. So wies sie O. Schultzen in Dorpat im Urin eines Menschen nach, welcher 4—5 Schluck verdünntes Königswasser getrunken hatte. Auch der Morgenharn des zweiten Tages enthielt noch etwas davon. Vergl. auch unten Franz Schulze.

Verl. Bei grossen Dosen rascher Verfall, kleiner rascher Puls, Kälte der Haut und der Extremitäten, Stupor, Tod nach 15—24 Stunden. Mindestens 50% der Pat. sterben. Die **Dos. let.** beträgt 8 g. Dysenterische Dickdarmverschwärung ist nur selten als Komplikation beobachtet (Wunderlich). Strikturen kommen in ähnlicher Weise wie nach Schwefelsäure zur Entwickelung. War die Verg. durch Einatmung erfolgt, so kommt es zu lobulären Pneumonien mit Dämpfungen, mühsamem Aushusten von gelbem Schleim und zu einer Art Asthma.

Ther. Wie bei Schwefelsäureverg.; Kalkwasser trinken; alkalischer Spray im Rachen. Für industrielle Betriebe hat das Reichsversicherungs-

amt im Reichsanzeiger vom 31. Juli 1899 eingehende Sicherheitsvorschriften betreffend die Aufbewahrung und Handhabung von Salpetersäure und salpetriger Säure erlassen; sie sind jedoch zu ausführlich, um sie hier wiederzugeben.

Sekt. Falls die Säure verdünnter als 20%ig war, können die spezifischen anatomischen Veränderungen des Magendarmkanals fehlen; bei Einführung von über 33%iger Säure sind sie stets vorhanden und bestehen zunächst in gelbbrauner Verfärbung der Lippen, des Mundes und Schlundes. Oesophagusperforation beschrieb Ipsen. Oefter fliesst aus Mund und Nase der Leiche gelblicher Schaum aus. Der Leib ist meist durch Gase aufgetrieben. Der Magen zeigt, abgesehen von gelben Flecken, denselben Befund wie bei Schwefelsäurevergiftung. An weiter entfernten Stellen des Dünndarms findet man die Schleimhaut lila, schmutzig grau oder grauweiss, was Lesser für diagnostisch wichtig hält zum Unterschied von Verg. durch Chromate und Eisenchlorid. Die Magenwandungen können ferner erweicht, ja selbst perforiert sein, aber viel seltener als bei Schwefelsäureverg. In den Nieren kann sich Koagulationsnekrose oder akute parenchymatöse Nephritis finden. War die Verg. durch Einatmung erfolgt, so findet sich Schwellung und Injektion der Bronchialschleimhaut.

Nachw. Die Extraktion des Mageninhaltes mit heissem Alkohol hat ihr Missliches, da dieser von der HNO_3 oxydiert wird. Man verfahre daher nur bei gewöhnlicher Temperatur und möglichst rasch. Der Auszug wird mit Kalk neutralisiert und der Alkohol verdunstet. Die gelb gefärbten Epithelien des Mundes, Schlundes und Magens geben nach Fleury an Alkohol keine HNO_3 ab. Als Reagentien sind brauchbar 1. die roten Dämpfe, welche Nitrate und freie HNO_3 bei Kontakt mit Kupferspänen und konz. H_2SO_4 entwickeln; 2. der dunkle Ring, welcher beim Ueberschichten einer Mischung von HNO_3 und H_2SO_4 mit Eisenvitriollösung entsteht; in einer Kontrollprobe ohne Eisenvitriol darf er nicht entstehen; 3. die Purpurrotfärbung einer Lösung von Brucin in H_2SO_4 beim Kontakt mit HNO_3; 4. die Blaufärbung von Diphenylaminschwefelsäure; 5. die Bildung charakteristischer Krystalle von Cinchonaminnitrat beim Zusammentreffen von HNO_3 oder ihren Salzen mit wässeriger Lösung von salzsaurem Cinchonamin. — Im Organismus des normalen Menschen kommen Nitrate nur in sehr geringen Mengen vor, bei unserer Verg. treten sie aber in Speichel, Harn und Blut reichlich auf (z. T. als Nitrite).

Lit. A. E. Tartra, Traité de l'empoisonnement par l'acide nitrique. Thèse de Paris 1802, 300 pp. — C. A. Wunderlich, De actionibus quibusdam acidi nitrici caustici in corpus humanum immissi. Programma acad. Lipsiae 1857. — O. Schultzen, Arch. An. u. Phys. 1864, p. 500. — Franz Schulze, Die gasvolumetrische Analyse etc. Rostock 1863 (Nachweis der Salpetersäure im Harn). — Carles, Journ. de Médecine de Bruxelles, vol. **46**, 1869, p. 270 (Ermittlung der Salpetersäure im Harn). — Samuel, Virch. Arch. Bd. **51**, 1870, p. 46. — O. Lassar, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **1**, 1877, p. 165. — Ad. Lesser s. unten. — Kasuistik siehe bei Maschka und Casper-Liman, wo auch die Litteratur vollständig aufgezählt ist. — Tändler, Arch. d. Heilkunde Bd. **19**, 1878, p. 551. — A. Borchia-Nigris, Ein rasch letal verlaufener Fall von HNO_3-Verg. Annali di chim. e di farm. 1892, II, 4. — Th. Weyl, Ueber die Nitrate des Tier- und Pflanzenkörpers. Virch. Arch. Bd. **96**, 1884, p. 462. — R. Pott, D. m. W. 1884, Nr. 29 u. 30 (mit Lit. über Dampfverg.). — A. Spiegel, Ueber die Ausscheidung der Salpetersäure. Diss. Würzburg 1894 (im Harn konnte Sp. wie Lassar keine HNO_3 finden). — C. Ipsen, Vj. ger. Med. Bd. **6**, 1893, p. 11. — G. Lunge & A. Lwoff, Z. angew. Chem. 1894, p. 345 (kolorim. Bestimmung). — L. de Koninck, Z. anal. Chem. Bd. **33**, 1894, p. 200 (Neuerung bei der Schlösingschen Bestimmung). — Vitali, Nachw. freier HNO_3 in Vergiftungsfällen. Oesterr. Chem.-Ztg. 1898, Nr. 11 vom 1. Okt. — G. Fleury, Répert. de Pharm. 1900. — P. Cazeneuve

& H. Défournel, Bull. de la Soc. chim. de Paris (3), 25, 1902, p. 639 (Brucin-Ameisensäure zum Nachw.). — G. Lunge, Z. angew. Chem. 1902, Nr. 8 u. 11. — B. Bischoff, Apoth.-Ztg. 1902, Nr. 29 (Formalin-Schwefelsäure zum Nachw.).

Abb. Lesser, Atlas; Taf. 1, 2, 15. Eine sehr schöne farbige Tafel auch bei Ipsen.

b) Chronische Vergiftung.

Von einer chron. Salpetersäureverg. weiss die deutsche Litteratur nichts; nichtsdestoweniger existiert eine solche und zwar in Russland. Nach Bellin wird nämlich vom weiblichen Teile des russischen Volkes innerlich rohe (oft arsenhaltige) S. in Dosen von 10 Tropfen bis 15 g pro die monatelang zur Abtreibung der Leibesfrucht angewandt. Dabei kommt es zu einer sehr schweren chron. Verg., welche charakterisiert ist durch tiefe Ernährungsstörungen, äusserste Anämie, Schlaflosigkeit, Tremor, starkes Erbrechen, Magendarmkatarrh, Koliken, Verminderung der Harnsekretion, Abort. Wie viel das dabei mit genossene Quantum Arsen an der Verg. mitwirkt, ist nicht ausgemacht.

Die **Sekt.** ergab in zwei Fällen Fettdegeneration des Herzens, Muskatnussleber, allgemeine Anämie, Milztumor, Nephritis, Hirnödem. In zwei anderen Fällen erfolgte Geistesstörung und Selbstmord.

Lit. Bellin, Russ. Ztschr. f. Hygiene und gerichtl. Med. 1889, Nr. 1.

c) Wirkung der Salze.

1. Das **salpetersaure Kalium,** Kalium nitricum, $KaNO_3$, meist als Salpeter bezeichnet, ist in Wasser leicht löslich (1 : 4). Er war früher eines der gewöhnlichsten Arzneimittel; er ist zu 75% im alten Schiesspulver enthalten; er spielt in der Feuerwerkerei, in der chemischen Technik und namentlich beim Pökeln eine Rolle. So wird es erklärlich, dass zu grosse arzneiliche Dosen (8 Fälle in Falcks Lehrbuch) und Verwechslung zu Verg. Anlass gegeben haben. Bei 30 g trat letaler Ausgang ein, ebenso nach einem Salpeterklystier von 8 g. Die Sympt. sind die der Kalium- und der Salzwirkung: Magenschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Schwäche, Kältegefühl, Kollaps. Der Puls ist erst beschleunigt, dann verlangsamt. Auch Wadenkrämpfe sind beobachtet. Ein Teil der bei Tieren oder Menschen eingeführten salpetersauren Salze verschwindet; jedenfalls konnte Röhmann nur 30—40% davon im Harn wiederfinden. Grüter zeigte, dass von eingeführten Decigrammen keine Spur wiederzufinden ist (auch nicht als Nitrit). Da im Darmkanal des Pferdes und des Kaninchens Bakterien vorkommen, welche Nitrate bis zu freiem Stickstoff reduzieren, so könnte dadurch ein Teil des Defizits erklärt werden; ein anderer Teil wird wohl zu Ammoniak reduziert und wird dann Harnstoff. Der zum Fleischpökeln verwendete Salpeter wird, wenn nicht ganz, so doch teilweise zu Nitrit, denn nur dieses liefert die charakteristische Pökelfarbe des Fleisches. Da die Nitrite erheblich giftig sind, hat man daran gedacht, bei uns den Zusatz von Salpeter zum Pökelsalz zu verbieten; jedoch wäre ein derartiges Verbot nicht durchführbar. Dass das Muskelfleisch reduzierende Eigenschaften besitzt, hat Gscheidlen dargethan; so wird

die Umwandlung von Nitrat in Nitrit in Pökelfleisch und Wurst, selbst wenn man auf reduzierende Mikroben keine Rücksicht nimmt, verständlich. Vergl. auch unten S. 40.

2. Das **salpetersaure Natrium,** Natrium nitricum, $NaNO_3$, kommt unter dem Namen Chilisalpeter als Düngemittel aus Südamerika in den Handel und kann daher in jedem landwirtschaftlichen Betriebe zentnerweis angetroffen werden. Binz, der sich sehr eingehend mit dieser Substanz beschäftigt hat, liess schon 1879 eine Anzahl Vergiftungen von Rindern, welche das Waschwasser der Chilisalpetersäcke gesoffen hatten und daran starben, beschreiben. 1893 beschrieb Bénard zwei analoge Vergiftungen. Derartige Fälle haben sich seitdem noch mehrfach wiederholt, so dass an der Thatsache der Giftigkeit grosser Dosen dieses Salzes für Kühe nicht der geringste Zweifel bestehen kann. Durch zwei Versuchsreihen hat Binz dann weiter einwandfrei nachweisen lassen, dass bei Kaninchen eine teilweise Reduktion zu Nitrit stattfindet und dass letzteres im Harn zur Ausscheidung kommt. Binz hält daher trotz der Einwände von Fröhner an der Behauptung fest, dass auch bei der Kuh mit ihrem ausserordentlich langen Darmkanal durch die reduzierende Wirkung der Magendarmbakterien ein teilweiser Uebergang in Nitrit stattfinden kann. Fröhner will die Todesfälle lediglich durch Salzwirkung erklären. denn die aufgenommenen Salzmengen seien stets sehr gross gewesen. Offenbar haben beide Autoren teilweise recht. Binz konnte sogar zeigen, dass selbst beim Hund trotz seines kurzen Darmkanales Nitritbildung eintritt. Offenbar wirken also auch noch auf das resorbierte Nitrat einzelne Organe reduzierend. Das Wohlbefinden von mit Natrium nitricum längere Zeit gefütterten Hunden wird nach E. Rost nicht geschädigt; das Salz wirkte nur diuretisch.

3. **Salpetersaures Kalcium** und **Magnesium** rufen nach Leech lediglich Salzwirkung hervor und werden nicht zu Nitriten reduziert.

4. **Organische Nitrate** werden nach Leech im Gegensatz zu den unorganischen im Organismus rasch und fast vollständig zu Nitriten reduziert und rufen typische Nitritwirkung hervor. **Aethylnitrat** macht nach E. Overton bei Kaulquappen tiefe Narkose.

Lit. Ad. Barth, Tox. Untersuchungen über Chilisalpeter. Diss. Bonn 1879. — Falck, Lehrb. d. prakt. Tox. 1880, p. 115. — Röhmann, Z. physiol. Ch. Bd. 5, 1881, p. 233. — Maul, Burri & A. Stutzer, Bakt. Cbl. 1896, II, 2. p. 105, 196 u. 473 (Entwickelung von freiem Stickstoff aus Nitraten durch Bakterien des Pferdekotes). — D. J. Leech, Virch. Jbt. 1893, Bd. 1, p. 434. — Bénard, Annales de méd. véter. 1893 (Tod zweier Kühe durch Chilisalp.). — Fröhner, Lehrb. d. Tox. f. Tierärzte, zweite Aufl. 1901, p. 109. — E. Rost, Arch. An. u. Phys. 1901, p. 534; Arb. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte Bd. 18, 1901. — Alb. Maassen, ebenda. — C. Binz & P. Gerlinger, Arch. int. Ph. 9, 1901, p. 441. — E. Overton, Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmak. (Jena 1901) p. 111.

4. Salpetrige Säure, Nitrite und andere niedere Oxydationsstufen des Stickstoffs.

Act. Von den Sauerstoffverbindungen des Stickstoffs ist die niedrigste das Stickoxydul, N_2O, auch Lustgas oder Lachgas genannt, ohne reizende Einwirkung und wird uns daher erst in einer späteren

Gruppe, bei den Nervengiften, beschäftigen. Alle übrigen wirken in hohem Grade irritierend. Das **Stickoxyd,** NO, bildet sich beim Erwärmen von verdünnter Salpetersäure mit metallischem Kupfer oder Quecksilber nach der Formel $3\,Cu + 8\,HNO_3 = 3\,Cu(NO_3)_2 + 4\,H_2O + 2NO$. In reiner Form ein farbloses Gas, verwandelt es sich bereits unter Einfluss des Luftsauerstoffes in braunes **Stickstoffdioxyd,** NO_2, welches durch Abkühlen auf -2^0 C. in eine farblose krystallinische Masse N_2O_4, **Stickstofftetroxyd,** übergeht. Bei gewöhnlicher Temperatur zerfällt dieses sofort wieder unter Dissoziation zu NO_2. Dieses Stickstoffdioxyd bildet sich beim Oxydieren von Metallen und Metallsulfiden durch Salpetersäure. Zwischen Stickstoffdioxyd und -tetroxyd steht das **Salpetrigsäureanhydrid** oder **Stickstofftrioxyd,** N_2O_3. Dargestellt durch Einwirkung von Salpetersäure auf arsenige Säure oder auf Stärkemehl, ist es unterhalb -20^0 C. als blaue Flüssigkeit beständig, die bei gewöhnlicher Temperatur dissoziiert in NO und NO_2. Durch Zufügen von Wasser gelangen wir zur in Rede stehenden salpetrigen Säure, Acidum nitrosum, $N_2O_3 + H_2O = 2\,HNO_2$, deren Salze als Nitrite bezeichnet werden. Für ein der Praxis des Arztes geschriebenes Buch lassen sich die verschiedenen Oxydationsstufen des Stickstoffs nicht gut alle gesondert betrachten, weil häufig mehrere derselben nebeneinander vorkommen und auf den Menschen einwirken. Von den Salzen der salpetrigen Säure hat das Natrium nitrosum oder Natriumnitrit, $NaNO_2$, deshalb besondere Bedeutung, weil es häufig als Arzneimittel statt des Amylnitrits verordnet wird, und weil es normalerweise im Organismus des Menschen und der Säugetiere spurweise vorkommen, sowie unter gewissen pathologischen Umständen sich bilden kann. Auf das normale Vorkommen im Speichel und Nasenschleim und die dadurch bei Kohlensäureanwesenheit bedingte Zersetzung von etwa eingegebenem Jodkalium (Jodschnupfen) hat zuerst Sartissow in Dorpat aufmerksam gemacht. Kürzlich hat Stepanow auch in der weissen Hirnsubstanz, im Lungengewebe, in den Bronchien, in der Parotis, im Dünndarm, in der Niere, in den suprarenalen Drüsen, in den Hoden und in den Lymphdrüsen nachgewiesen und macht es dadurch verständlich, dass auch in allen diesen Organen aus Jodkalium freies Jod abgeschieden werden kann. Im Darmkanal kann aus Nitraten der Nahrung unter Einwirkung der Milchsäure sowie der hier stets vorhandenen reduzierenden Bakterien eine Nitritbildung stattfinden. Petrone hat die Osteomalacie und Emmerich & Tsuboi haben sogar die asiatische Cholera durch bakterielle Nitritbildung zu erklären versucht. Ist dies auch zu weit gegangen, so ist so viel doch sicher, dass es zwei grosse Klassen von nitritbildenden Mikroben giebt, von denen die eine die Nitrite durch Reduktion aus Nitraten und die andere sie durch Oxydation, z. B. aus Ammoniak, bildet. Im Trinkwasser kann nach Schaer das Nitrit auf beide Weisen entstanden sein. Die Handelspräparate des Natriumnitrits enthalten wechselnde Mengen von Natriumnitrat und sind natürlich um so ungiftiger, je reicher sie an letztgenannter Substanz sind. Von den Estern unserer Säure ist das Amylnitrit der wichtigste. Wir kommen bei den Blutgiften auf diese Derivate zurück.

Wirk. Rein theoretisch betrachtet ist das Stickoxyd nach L. Hermann ein Blutgift, welches sich mit Hämoglobin zu Stickoxyd-

hämoglobin, NOHb, verbindet. Diese Verbindung hat aber gar kein praktisches Interesse, da sie im lebenden Organismus beim Einatmen einer stickoxydhaltigen Luft sich nicht bildet; sondern es entstehen sofort rote Nebel von NO_2, welche schon in Mengen von unter 1% die Luft zu einer irrespirabeln machen und heftige lokale Reizungs- und allgemeine Vergiftungserscheinungen bedingen. Selbst bei Einatmung von reinem NO sah Belky an dem vor dem Spektralapparat befindlichen Ohre eines Kaninchens das Stickoxydhämoglobinspektrum nicht auftreten. — Die salpetrige Säure und deren Salze haben drei Grundwirkungen, aus denen sich das recht komplizierte Vergiftungsbild zusammensetzt. Sie besitzen erstens eine lokal reizende Wirkung auf die Schleimhäute, namentlich auf die des Magens und Darms. Sie besitzen zweitens eine lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem und zwar zunächst auf das Gehirn, dann auf das Rückenmark und zuletzt auf das verlängerte Mark. Zwar sieht man vereinzelt bei Tieren auch heftige centrale Reizungserscheinungen, d. h. Krämpfe, aber diese beruhen, wie E. Harnack zwar nicht bewiesen, aber sehr wahrscheinlich gemacht hat, wohl auf dem durch Reduktion der Nitrite entstandenen Ammoniak. Neben der durch die Nitrite als solche bedingten Lähmung des vasomotorischen Centrums geht auch eine die peripheren Vasomotoren betreffende einher. Sie kann mit Ekchymosenbildung verbunden sein. Die dritte Wirkung der Nitrite und natürlich noch viel mehr der freien salpetrigen Säure besteht in Umwandlung des Oxyhämoglobins der Blutkörperchen in Methämoglobin (vergl. Bd. I, S. 97 u. 162). Bei den Nitriten braucht diese Wirkung nach Binz nicht immer nachweisbar zu sein. Von den einzelnen hier in Betracht kommenden Substanzen wirkt das Natriumnitrit am mildesten. In einem Falle wurden von einem Patienten mehrere Dosen von stündlich 0,5 g überstanden. Die Wirkungen bestanden lediglich in Brechreiz, Durchfall, Ohnmachtsgefühl, Cyanose und vermehrter Diurese. Von den Estern kommen arzneilich das Aethylnitrit, C_2H_5ONO (im Spiritus Aetheris nitrosi), das Propylnitrit, C_3H_7ONO, Isobutylnitrit, C_4H_9ONO, und mehrere Amylnitrite (alle diese im Amylium nitrosum) in Betracht und wirken dank ihrer Flüchtigkeit viel schneller als das Natriumnitrit. Sie setzen den Blutdruck so schnell und so stark herab, dass ein aufrecht stehender Mensch nach Einatmung weniger Tropfen ohnmächtig werden kann; aber die Wirkung geht auch nach wenigen Minuten völlig vorüber. In einem Falle wurden 3,0 innerlich überstanden, ohne dass es zum Bewusstseinsverlust gekommen wäre. Das dem Amylnitrit isomere Nitropentan, $C_5H_{11}NO_2$, erweitert nach Filehne die Gefässe nicht, macht aber heftige Krämpfe, Darmkontraktionen, Blasenkontraktionen, Speichelfluss und Pupillenerweiterung, es weicht also von der Wirkung der Nitrite wesentlich ab. Dagegen kommt dem Nitroglycerin, $C_3H_5(ONO_2)_3$, obwohl es ein Salpetersäureester ist, typische Nitritwirkung zu, da es ohne Zweifel zum grössten Teile zu Nitrit reduziert wird. Der exakte Nachweis dieser Reduktion steht allerdings noch aus. Umgekehrt geht das Hydroxylamin, $HO.NH_2$, im Organismus durch Oxydation in salpetrige Säure über und bedingt daher ebenfalls Nitritwirkung. Von den Nitrokörpern der aromatischen Reihe wird bei den Blutgiften nochmals die Rede sein. Hier sei nur kurz erwähnt,

dass sie ebenfalls Nitritwirkung entfalten. Das Nitrobenzol s. Mirbanöl spielt in der Parfümerie der Seifen eine Rolle. Die drei Dinitrobenzole werden in der Sprengtechnik verwandt. Gemischt mit Trinitronaphthalin sind sie im Roburit enthalten. Von den Nitrophenolen ist das Trinitrophenol als Pikrinsäure zur Herstellung von Sprengmitteln und Färbemitteln im Gebrauch. Das Trinitrotoluol und seine Derivate spielen als künstlicher Moschus eine Rolle. Das Dinitronaphthol ist unter dem Namen Martiusgelb als Farbstoff im Gebrauch. Auch das Dinitrokresol dient als Safransurrogat.

Sympt. Bei Einatmung der oben genannten niederen Oxydationsstufen des Stickstoffs kommt es zu Dyspnöe, Brustbeklemmung, Husten, Schwindel, Cyanose und eitriger Bronchitis. Dieser Symptomenkomplex tritt, wie namentlich in Salpetersäure-, Nitrobenzol-, Oxalsäurefabriken beobachtet worden ist, manchmal sehr rasch ein. Auch Expektoration und Erbrechen zitronengelber Massen, Diarrhöe und Kollaps sind schon in den ersten Stunden wahrgenommen worden. Aber in nicht wenigen Fällen, nach Schmieden sogar fast immer, verläuft der Anfang der Krankheit ganz anders, indem der die giftigen Dämpfe einatmende Mensch zunächst davon scheinbar fast gar nicht belästigt wird, so dass er stundenlang seine Arbeit in den infizierten Räumen fortzusetzen im stande ist. Erst dann stellt sich ein Bedürfnis nach frischer Luft und ein lebhaftes Durstgefühl ein, welches gar nicht zu befriedigen ist und mehrere Stunden lang die einzige Abnormität bildet. Erst nach 6—8 Stunden tritt ohne äusseren Anlass, vielleicht während Patient ruhig dasitzt oder spazieren geht, plötzlich hochgradige Atemnot und ein alarmierendes Angstgefühl ein, so dass die orthopnoischen Kranken den typischen Asthmatikern gleichen. Gleichzeitig empfinden sie ein zusammenschnürendes Gefühl in der Kehle, brennenden Durst und glauben ersticken zu müssen. Das Gesicht bedeckt sich mit kaltem Schweiss, die Augen quellen hervor, die Sprache ist coupiert, schnappend. Von Zeit zu Zeit treten krampfhafte Hustenparoxysmen von fünf und mehr Minuten Dauer auf, an welche sich zuweilen Erbrechen anschliesst. Ein Aderlass fördert teerartig schwarzes, dickes, rasch gerinnendes, in seiner Alkalescenz sehr herabgesetztes, sich aber beim Verdünnen mit Wasser rot färbendes und Oxyhämoglobinstreifen zeigendes Blut zu Tage. Die Cyanose schwindet durch den Aderlass aber nicht. Das Sensorium ist vollkommen klar und wird erst mit der von Stunde zu Stunde schwächer werdenden Atmung und zunehmenden Cyanose etwa 24 Stunden nach der Verg. getrübt. Der Exitus letalis tritt innerhalb der ersten 40 Stunden ein. Der stets spärliche Harn kann schon am ersten Tage Hämatin und Methämoglobin enthalten, sowie reichlich Eiweiss; meist ist er jedoch auffallenderweise scheinbar normal trotz tiefster Cyanose des Patienten. Unter Trachealrasseln erfolgt der Tod an Lungenödem, nachdem vorher reichlich zwetschenbrühfarbiger Schaum aus dem Munde geflossen ist. War die Einführung des Giftes nicht durch Einatmung sondern durch innerliche Darreichung von Salzen oder Estern der salpetrigen Säure erfolgt, so treten statt der Lungenerscheinungen Reizungssymptome von seiten des Magendarmtraktus sowie die oben besprochenen lähmenden Wirkungen auf das Central-

nervensystem und die Gefässe sowie die Methämoglobinbildung auf. Krampferscheinungen wurden an Menschen nur selten, wohl aber bei Tieren nach Amylnitrit wahrgenommen. Im Harn kann eine reduzierende Substanz, und zwar meist Traubenzucker, auftreten (Amylnitritdiabetes). Von innerlich eingegebenem Natriumnitrit fand Harnack im Harn im günstigsten Falle nur einen kleinen Bruchteil unverändert bezw. als Nitrat wieder.

Ther. Falls die Verg. durch Einatmung bedingt war, hat man natürlich den Patienten sofort aus der schädlichen Atmosphäre zu entfernen und ihn Sauerstoffatmungen machen zu lassen. Bei hochgradiger Cyanose empfiehlt sich Aderlass und alkalische Kochsalzinfusion.

Sekt. Die Schleimhaut des Kehlkopfes, der Trachea und Bronchien findet sich nach Einatmung niederer Oxydationsstufen des Stickstoffs injiziert und bräunlich verfärbt. Die Lunge ist danach teils ödematös, teils bronchopneumonisch angeschoppt. Die Lungengefässe sind zum Teil thrombosiert. Aus der Schnittfläche der Lunge entleert sich bräunliches Fluidum. Das Blut in den verschiedensten Organen schwarzbraun verfärbt und in seiner Alkalescenz herabgesetzt. Hier und da finden sich Ekchymosen. Piavenen prall gefüllt. Schleimhaut des Magendarmtraktus nach innerlicher Darreichung entzündet. In der Niere hämorrhagische Nephritis.

Nachw. der salpetrigen Säure. 1. Mit verd. Schwefelsäure angesäuerter Jodkaliumstärkekleister wird gebläut, weil freies Jod abgeschieden wird. 2. Ein Gemisch von mit verd. Schwefelsäure angesäuerter wässeriger Sulfanilsäurelösung und von α-Naphtylamin in Essigsäure färbt sich schon in der Kälte rot. Zur Erzeugung eines solchen Diazofarbstoffes kann auch β-Naphtol mit Naphtionsäure und Salzsäure gemischt und dann mit Ammoniak versetzt werden; es tritt dabei ebenfalls Rotfärbung ein. Auch eine kolorimetrische Bestimmung der salpetrigen Säure ist damit ausführbar. Das für Trinkwasserprüfung empfohlene Hg. Erdmannsche Reagens ist die 1,8-Amidonaphtol-4,6-disulfosäure, welche unter dem Namen Bagdad in den Handel kommt. 3. Ferrocyankalium wird in essigsaurer Lösung durch HNO_2 zu Ferricyankalium oxydiert und unter Freiwerden von NO gelb gefärbt. Diese Reaktion, welche Schäffer 1851 angegeben und v. Deventer 1893 nachgeprüft hat, ist noch bei 600000facher Verdünnung wahrnehmbar und lässt sich auch quantitativ verwerten, indem man das NO misst. 4. Kaliumpermanganat wird bei Schwefelsäuregegenwart entfärbt. Auch diese Reaktion ist quantitativ verwertbar. — Die S. 37 aufgeführten Reaktionen mit Brucin, mit Diphenylamin und mit Ferrosulfat teilt die salpetrige Säure mit der Salpetersäure. Ueber Nachw. der Nitrite mit MetHb siehe Bd. I, S. 97.

Lit. Annales d'hyg. publ. T. **38**, 1847, p. 333. — Sucquet, Journ. de méd. 1860 (Lungenödem nach Einatmung von Dämpfen). — H. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen u. giftigen Gasen, 1865. — L. Hermann, Arch. An. u. Phys. 1865, p. 469. — Fr. Sartisson, Ein Beitrag zur Kenntnis der Jodkaliumwirkung. Diss. Dorpat 1866. — Erichsen, Petersburger med. Ztschr. 1867, p. 225. — Gamgee, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **105**, 1868, p. 287 (erste Angabe über die Blutzersetzung durch Amylnitrit). — Derselbe, Transact. royal soc. Edinburgh 1868, p. 589. — L. Brunton, Ludwigs Arbeiten Bd. **4**, 1870 (periphere Wirkung des Amylnitrit). — F. Hermann, Petersburger med. Ztschr. 1872, Nr. 8. — Purcell, Philad. med. and surg. Rep. 1872, p. 313. — Bernheim, Pflüg. Arch. Bd. 8, 1874 (centrale Gefässwirkung des Amylnitrit). — Jolyet & Regnard, Gaz. méd. de Paris 1876, p. 340. — G. Schadow, Arch. exp. P. Bd. **6**, 1876, p. 194 (Wirkung des Nitropentans). — Alfr. Bruel, Des effets toxiques de la nitroglycérine et de dynamite. Thèse de Paris 1876, 96 pp. — R. Pick, Das Amylnitrit und seine therap. Anwendung. Berlin 1877, zweite Aufl. — Tändler, Arch. d. Heilkunde Bd. **19**, 1878, p. 551. — Ad. Barth, Toxik. Unters. über

Chilisalpeter. Diss. Bonn 1879 (ein Teil wird im Organismus zu Nitrit). — Binz, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 133 (Natriumnitrit wirkt ätzend und lähmend). — P. Giacosa, Z. physiol. Chem. Bd. 3, 1879, p. 54. — F. Röhmann, ebenda Bd. 5, 1881, p. 233 (Ausscheidung von HNO_3 und HNO_2). — R. Pott, D. m. W. 1884, Nr. 29—30, p. 451 (Massenverg. durch Dämpfe). — Joh. Belky, Virch. Arch. Bd. **160**, 1886, p. 160 (Spektroskopie des Kaninchenohrs bei Stickoxydatmung). — W. Schmieden, Inn. Cbl. 1892, p. 209 (Verg. durch Dämpfe). — Ch. M. v. Deventer, Chem. Ber. Jg. **26**, 1893, p. 589. — Winogradski, Recherches sur les organismes de la nitrification. Annales de l'Inst. Pasteur. 1890 u. 1891. Vergl. auch die Zusammenstellung über Nitrifikation in Apoth.-Ztg. 1895, Nr. 70, p. 603. — E. Riegler, Ztschr. f. anal. Chem. 1896, p. 678 (Naphthionsäure als Reagens auf salpetrige Säure). — W. R. Dunstan (& R. Woolley, W. L. Williams, Leech, L. Brunton, Bokenham), Pharm. Journ. Trans. **19**, 1889, p. 485 (Chemisches u. Pharmakologisches über Amyl- u. Aethylnitrit). — Shoemaker, Med. News **72**, 1893, p. 544 (Amylnitritverg.). — Cash & Dunstan, Philos. Transact. royal soc. vol. **84**, 1893, p. 505 (sekundäre u. tertiäre Nitrite wirken stärker als primäre). — E. Harnack, B. kl. W. 1893, p. 1139 (Sektionsbefund bei Verg. durch $NaNO_2$). — Thornbury, Med. News **73**, 1893, p. 267 (Stickoxydverg.). — Petrone, Riforma med. 1892, Nr. 78 und B. kl. W. 1893, p. 918. — Tschistowitsch, B. kl. W. 1893, p. 918 (er bestreitet Petrones Erklärung der Osteomalacie). — Paul, W. kl. W. 1895, Nr. 38 (Sekt. nach Tod durch salpetrige Säure). — R. Kockel, Vj. ger. Med. [3 F.] Bd. **15**, 1898, p. 27. — Künne, Inn. Cbl. 1897, p. 1320 (Massenverg. durch Dämpfe). — Vanino & Hauser, Ztschr. anal. Chem. Bd. **29**, 1900, p. 506 (Milchsäure wirkt auf Nitrate nitritbildend). — Ed. Schaer, Chem. Ber. **33**, 1900, p. 1232 (Bedeutung der Nitrite im Trinkwasser). — Hg. Erdmann, Ztschr. f. angew. Chem. 1900, p. 33. — Binz & Gerlinger, s. oben S. 41 (Reduktion der Nitrate im Organismus). — Bloch, Virch. Jbt. 1899, Bd. **1**, p. 550 ($NaNO_2$-Verg.). — Maassen, Arb. kais. Gesundheitsamte Bd. **18**, 1901 (Zersetzung der Nitrate u. Nitrite durch Bakterien). — E. Rost, ebenda (Natronsalpeter ist für den Hund unschädlich). — G. G. Pond, Chem. Cbl. 1902, I, p. 737 (4 Wochen nach der Beerdigung konnte Nitroglycerin im Magen noch nachgewiesen werden). — A. Stepanow, Arch. exp. P. **47**, 1902, p. 411 (Nachw. von Nitriten in vielen Organen). — D. J. Leech, The pharm. action and therap. uses of the nitrites and allied compounds. Manchester 1902 (herausgegeben von R. B. Wild). — R. W. Zietschmann, Ueber die Verg. durch salpetrigsaure Salze. Diss. Halle 1903. — E. Harnack, Die Verg. durch salpetrigsaure Alkalien und ihr Verhältnis zur Ammoniakverg. Arch. internat. Pharmacod. vol. **12**, 1903, p. 185. — Eine Reihe weiterer Litteraturangaben siehe in Eulenburg Realenc., dritte Aufl., Bd. **17**, p. 272—280, zusammengestellt von Husemann. — Ueber Hydroxylamin handeln die folgenden Arbeiten: Raimondi & Bertoni, Rendiconti del r. ist. Lomb. di scienze e lett. ser. seg. vol. **15**, 1882. — O. Loew, Pflüg. Arch. Bd. **35**, 1885. — C. Binz, Virch. Arch. Bd. **113**, 1888. — Leber, Ueber die Wirk. des Hydroxylamin. Diss. Erlangen 1888. — L. Lewin, Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 306. — P. J. Eichhoff, Monh. f. prakt. Derm. 1889, H. 1. — J. Fabry, Arch. Derm. u. Syph. Bd. **21**, 1889, p. 203.

Anhang. Das **Phenylhydroxylamin**, $C_6H_5NH.OH$, welches im Anschluss an das über Hydroxylamin Gesagte hier gleich kurz mit abgemacht werden mag, entsteht bei der Reduktion des Nitrobenzols. Seine wässerigen Lösungen sind unbeständig, namentlich bei alkalischer Reaktion und wirken stark reduzierend und auf Blutkörperchen zerstörend und methämoglobinbildend. Den einzigen bis jetzt beobachteten Vergiftungsfall eines Laboranten, der sich damit begoss, hat L. Lewin beschrieben. Trotz Bewusstlosigkeit und Methämoglobinbildung im Blut trat rasch völlige Genesung ein. Der Harn war dauernd zuckerfrei. Auf Grund von Versuchen nimmt Lewin einen Uebergang des Phenylhydroxylamin im Organismus in Azobenzol an. — Auf die Azosubstanzen werden wir wie auf die aromatischen Nitroverbindungen später eingehen, nämlich bei den Blutgiften.

Nur die **Stickstoffwasserstoffsäure**, N_3H, die auch als Azoimid $N:N.NH$ bezeichnet werden kann, muss schon hier erwähnt werden,

da sie zwar keine Sauerstoffsäure ist, aber den Charakter einer starken Säure hat und daher ätzend wirkt. Vergiftungen von Menschen durch dieselbe liegen nicht vor. Ihre Wirkung bei subkutaner Einspritzung wurde von Loew an kleineren Tieren geprüft. Unter heftigen Krämpfen erfolgte sehr bald der Tod. Das Blut wird bei direktem Kontakt mit der Säure zu Methämoglobin und Hämatin zersetzt. Auch für Pflanzen ist die Säure sehr giftig.

Lit. L. Lewin, Arch. exp. P. Bd. 35, 1895, p. 401. — O. Loew, Chem. Ber. Jg. 24, 1891, p. 2947.

Das **Ozon** ist zwar keine Stickstoffverbindung: es wirkt aber, falls es in der Luft enthalten ist, auf den Stickstoff derselben oxydierend und bei der Entstehung desselben durch Blitzschläge oder durch die stille Entladung finden wir daher stets neben Ozon auch z. B. salpetrige Säure. Alle Angaben über die Wirkung desselben aus älterer Zeit beziehen sich also auf ein Gemisch von Ozon und niederen Oxydationsstufen des Stickstoffs. Seit das Ozon seiner sehr starken keimtötenden Wirkung wegen zur Desinfektion und Reinigung von Wasser im Grossen dargestellt und benutzt wird, hat die Vergiftung durch dasselbe, welche bei den Arbeitern an diesen Wasserwerken doch vorkommen könnte, für uns wohl Interesse. Die Angaben der einzelnen Experimentatoren, von denen C. Binz, Hg. Schulz, Filipow, Labbé und Oudin zu nennen sind, stimmen, wie nach dem obigen leicht verständlich ist, nicht völlig untereinander überein. Für eine narkotische Wirkung des eingeatmeten Ozons tritt namentlich Binz ein; die anderen reden mehr von lokalen Reizerscheinungen; Labbé und Oudin endlich erklären das wirklich reine Ozon für sehr wenig wirksam. Die chronischen Wirkungen der Einatmung ozonisierter Luft auf Katzen, Hunde und Kaninchen studierte Hg. Schulz; sie machen den Eindruck, als ob es sich dabei mit um niedere Oxydationsstufen des Stickstoffs gehandelt habe (Conjunctivitis, Pneumonie, Pleuritis, Cyanose, Würgen, Erbrechen). — Schüttelt man Wasser bei Sonnenlicht mit Luft und sogen. ozonisiertem Terpentinöl, so geht in das Wasser eine von mir mit meinem Schüler Pallop untersuchte chemisch unbekannte Substanz über, welche methämoglobinbildend wirkt. Ob dieselbe mit Ozon identisch ist, ist jedoch sehr fraglich. Das mit Ozon viel verwechselte, in chemischen Reaktionen ihm ähnliche Wasserstoffsuperoxyd werden wir erst bei den Blutgiften besprechen. Nach K. B. Lehmann wirkt komprimierter inaktiver Sauerstoff giftig; auch dieser darf nicht mit Ozon verwechselt werden.

Nachw. Die Löslichkeit des Ozons in Wasser ist 15mal grösser als die des inaktiven Sauerstoffs (Mailfert). Allerdings geht diese Lösung bald in Wasserstoffsuperoxyd über. Als Reagens für Ozon in der Luft soll bei Abwesenheit von Schwefelwasserstoff blankes Silberblech dienen können, welches davon geschwärzt wird, während Wasserstoffsuperoxyd darauf nicht einwirkt. Leider ist es seiner Unempfindlichkeit wegen gänzlich unbrauchbar. Bei Abwesenheit von salpetriger Säure, von Chlor, Brom, Jod und Wasserstoffsuperoxyd sollte man alter Anschauung nach Jodkaliumstärkekleisterpapier benutzen, welches von Ozon gebläut wird. Durch unrichtige Herstellung und Handhabung dieses unbrauchbaren Reagens erklären sich die vielen Angaben über den „Ozonreichtum“ vieler Kurorte. Die in der Luft dieser Orte vorkommenden wirklichen Ozonmengen sind quantitativ überhaupt nicht messbar, so dass in wissenschaftlichen meteorologischen Stationen überhaupt keine Ozonmessungen mehr angestellt werden. Ein

bei Abwesenheit von Ammoniak dem Jodkaliumstärkekleisterpapier vorzuziehendes Reagens wäre violettes amyloidfreies Jodkaliumlackmuspapier (Houzeau), welches nur von Ozon gebläut wird. Amyloidfreies Papier giebt es jedoch zur Zeit im Handel noch nicht. Das gewöhnliche Jodkaliumlackmuspapier wird aber auch durch alle jodfreimachenden Gase gebläut, da pflanzliches Amyloid sich wie Stärke mit freiem Jod bläut. Die bei Abwesenheit von Amyloid auftretende Bläuung würde eben keine auf Jodstärkebildung beruhende sein, sondern eine durch das freiwerdende Kaliumhydroxyd hervorgerufene Lackmusbläuung. Aber selbst beim Einleiten von freiem Ozon in wässerige neutrale Lackmusjodkaliumlösung tritt die echte Lackmusbläuung leider nur in Form eines grünen oder grünbraunen Farbenumschlags ein, weil der Lackmusfarbstoff vom Ozon fast momentan zersetzt wird. Arnold & Mentzel empfehlen statt dessen ein Gemisch von Jodkaliumphenolphtalein, welches im ersten Augenblick von Ozon gerötet wird, um nachher wieder abzublassen. Leider ist diese Reaktion nicht sehr scharf. In einer Fluoresceinjodkaliumlösung wird durch Ozon eine grüne Fluorescenz hervorgerufen. Noch bessere Reaktionen geben Benzidin und namentlich Tetramethyl-p,p'-diamidodiphenylmethan. Papierstreifen, welche mit der gesättigten alkoholischen Lösung des letztgenannten Farbstoffes getränkt sind, färben sich mit Ozon violett, mit Stickstoffdioxyd strohgelb, mit Brom und Chlor tiefblau. Mit Wasserstoffsuperoxyd tritt gar keine Färbung ein, wohl dagegen mit Kupfersulfat und Blausäure Blaufärbung. Ammoniak, Schwefelwasserstoff und Schwefelammon sind ohne Einwirkung. Eine mit Liquor Kalii acetici versetzte Lösung von Paraphenylendiamin eignet sich ebenfalls zur Herstellung eines Reagenzpapieres. Dasselbe wird von Ozon erst grün, dann braun, von Stickstoffdioxyd blau, von Wasserstoffsuperoxyd rotviolett, von Chlor und Brom blauviolett und von Ammoniak rosa gefärbt. Thalliumoxydulpapier ist wertlos, ebenso Guajaktinktur.

Lit. C. Binz, B. kl. W. Jg. 1882, Nr. 1—2, 43; Jg. 1884, Nr. 40 (mit Kritik der Arbeiten von Filipow und Dogiel). — Aug. Meyer, Exp. Studien über den Einfluss des Ozons auf das Gehirn. Diss. Bonn 1883 (unter Binz). — E. Fischer, Einwirkung des Ozons auf Gärung und Fäulnis. Diss. Bonn 1883 (unter Binz). — Hg. Schulz, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 364. — C. Binz, Eulenb. Realenc. Bd. **18**, 1898, p. 189 (mit Lit.). — Filipow, Pflüg. Arch. Bd. **34**, 1884, p. 335. — Labbé & Oudin, Compt. rend. T. **113**, 1891, p. 141. — Hg. Sonntag, Arch. f. Hyg. Bd. 8, 1890, p. 95 (desinfizierende Wirkung). — E. Pallop, Ueber die Wirkung des sogen. ozonisierten Terpentinöls. Diss. Dorpat 1889 (dort auch die gesamte chemische Lit.). — N. Sletow, Medicinskoje Obosrenje 1895, Nr. 5 (Darstellung u. Wirkung). — A. Wolkowicz, Ztschr. f. anorg. Chem. Bd. 5, 1893, p. 264 (das Ozon bildet mit Wasserstoff eine Säure, die oxygenige Säure). — Baeyer & Villiger, Chem. Cbl. 1902, II, p. 1089 (das Ozon bildet mit H_2O Ozonsäure, H_2O_4). — A. Bach, Chem. Ber. **35**, 1902, p. 3424 (die Ozonsäure ist ein Hydrotetroxyd); vergl. auch p. 1275. — C. Arnold & C. Mentzel, ebenda **35**, 1902, p. 1325 (alte u. neue Reaktionen). — Ueber die Wirkungen des komprimierten Sauerstoffs handelt K. B. Lehmann, Pflüg. Arch. Bd. **33**, 1884, p. 173.

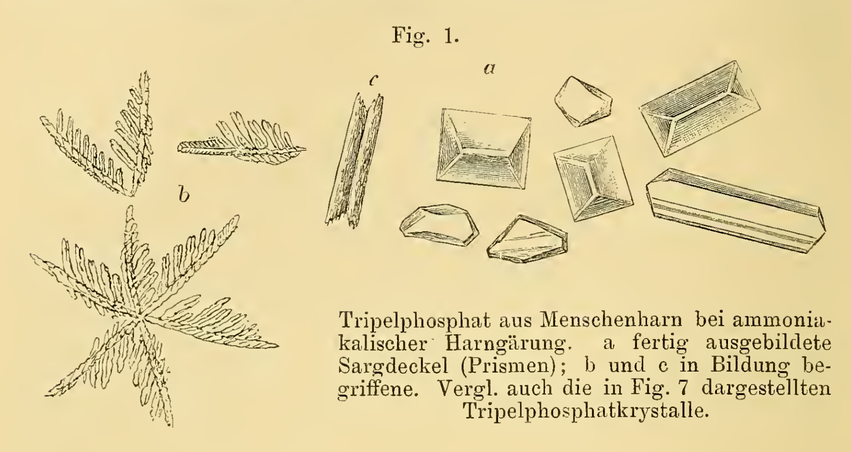
5. Die Säuren des Phosphors und deren Salze.

a) Unter **Phosphorsäure** versteht die Apotheke und die Aerztewelt für gewöhnlich die wässerige Lösung der Orthophosphorsäure H_3PO_4. Aetzvergiftungen an Menschen durch dieselbe sind mir nicht bekannt. Führt man an Tieren Lösungen derselben in Wasser in den Magen ein, so bekommt man entsprechend der Konzentration Aetzungen, die jedoch irgend eine spezifische Wirkung der Phosphorsäure nicht erkennen lassen. Mit der Phosphorvergiftung, die wir später besprechen werden, hat die Phosphorsäurevergiftung nichts zu thun. Die Behauptung von E. Leyden und Ph. Munk, „die Phosphorsäure bildet einen Hauptfaktor bei der akuten Phosphorvergiftung", ist eine irrige. Auch mit der Wirkung der arsenigen Säure und der Arsensäure hat die

Phosphorsäure keine Aehnlichkeit. Phosphorsäurelimonaden werden bei kurzdauerndem Gebrauche, wie ich feststellen konnte, von Menschen in erheblichen Mengen ohne Schaden vertragen; nur eine Anregung der Darm- und Nierenthätigkeit macht sich geltend und der Puls verlangsamt sich, namentlich falls er beschleunigt war. Gegen den kurzen Gebrauch solcher Limonaden bei alkalischer Harngärung ist also nichts einzuwenden. Bei langdauerndem Gebrauche will Hg. Schulz schon nach centigrammatischen Dosen an gesunden Studenten öfters Herzklopfen und Pulsbeschleunigung wahrgenommen haben. Da das officinelle Präparat, Acidum phosphoricum, nur 25 % der Säure enthält und zu ärztlichen Zwecken immer noch 20fach verdünnt verschrieben wird, ist die in den Magen gelangende Konzentration meist nicht über 1 %ig. In chemischen Fabriken und Laboratorien, wo das Phosphorsäureanhydrid P_2O_5 z. B. zur Wasserabsorption häufig benutzt wird, kommen vereinzelt Aetzungen kleiner Hautstellen durch diese vor, indem das weisse Pulver begierig Wasser anzieht und analog der Schwefelsäure die Haut verändert. Die Phosphorsäure bildet drei Reihen von Salzen. Die sekundären, d. h. neutral reagierenden Orthophosphate der Alkalien (K_2HPO_4 und Na_2HPO_4) und alkalischen Erden ($CaHPO_4$ und $MgHPO_4$) sind physiologische Bestandteile unseres Körpers und demgemäss in mässigen Dosen ungiftig; in grossen Dosen intravenös eingespritzt machen sie durch Salzwirkung Krämpfe und andere Störungen. Natürlich steigt dann auch die Entleerung derselben, welche normalerweise durch Harn und Kot stattfindet. Das Ansteigen der Erdphosphate des Harns kommt auch ohne vermehrte Zufuhr, vielleicht unter dem Einfluss nervöser Störungen und jedenfalls sehr oft neben solchen (Neurasthenia phosphorica) vor. Wir nennen die bei dieser Krankheit auftretende Harnveränderung sowie die Krankheit selbst Phosphaturie. Tessier in Lyon hat sie zuerst beschrieben und zwar als Diabète phosphatique. Die Gesamtmenge der Harnphosphate braucht dabei nach Robin nicht immer vermehrt zu sein, sondern es kann sich lediglich um eine relative Vermehrung der Erdphosphate unter Verminderung der Alkaliphosphate handeln. In andern Fällen steigt aber dabei die Phosphatausscheidung des Harns, welche normalerweise 3,5 g P_2O_5 im Durchschnitt pro Tag entspricht, auf 12 g, ja auf 30 g. Der Herkunft nach entstammen die normalen Phosphate des Harns und Kotes teils den unorganischen Phosphaten der Nahrung, teils den Lecithinen und Nukleinen der Nahrung und der abgenutzten Körperbestandteile. Bei Phosphaturie scheint diese Abnutzung stärker zu sein. Die Phosphaturie hat klinisch manche Aehnlichkeit mit der früher viel besprochenen Oxalurie, auf die wir unten noch kommen werden. Unsere Phosphaturie ist nicht zu verwechseln mit dem einfachen Ausfallen der Erdphosphate beim Alkalischwerden des Harns. Letzteres sehen wir nach Genuss von Früchten, welche pflanzensaure Salze enthalten, und bei ammoniakalischer Harngärung durch Mikroben sehr häufig eintreten. Die mikroskopische Harnuntersuchung zeigt dann hauptsächlich grosse sogen. Sargdeckel- oder Tripelphosphatkrystalle, bestehend aus phosphorsaurer Ammoniakmagnesia (Fig. 1 a, b, c). Bei Phosphaturie findet sich auch Kalciumphosphat (Fig. 2) und Magnesiumphosphat (Fig. 3) unter Umständen im Harn, dessen Reaktion dann schon in der Niere

neutral oder schwach alkalisch und nur in seltenen Fällen sauer ist. Bei der Unlöslichkeit der Erdalkaliphosphate im alkalischen Harn kommt es zu Blasen- und Nierensteinbildung, gegen die mit Schwefelsäurelimonade, Urotropin und sedativer Behandlung vorgegangen werden muss. Ohne Behandlung kann es zu Sopor und Tod im Coma phos-

Fig. 1.



Tripelphosphat aus Menschenharn bei ammoniakalischer Harngärung. a fertig ausgebildete Sargdeckel (Prismen); b und c in Bildung begriffene. Vergl. auch die in Fig. 7 dargestellten Tripelphosphatkrystalle.

phaticum kommen. Neben den neutralen Orthophosphaten kommen im normalen Organismus des Menschen und der Wirbeltiere in kleinen Mengen auch primäre, d. h. saure Orthophosphate vor. In grösseren Mengen längere Zeit verfüttert machen diese, wie H. Weiske fand, bei Pflanzenfressern typische chronische Säurevergiftung, sich äussernd z. B.

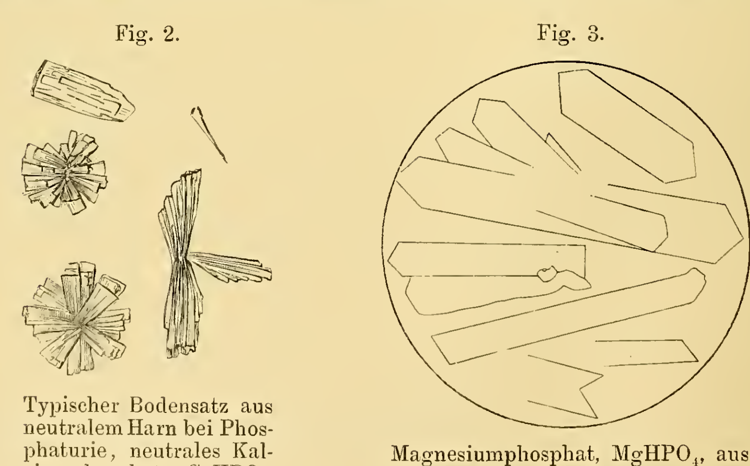


Fig. 2.

Typischer Bodensatz aus neutralem Harn bei Phosphaturie, neutrales Kalciumphosphat, $CaHPO_4$.

Fig. 3.

Magnesiumphosphat, $MgHPO_4$, aus Menschenharn bei Phosphaturie.

in Dekalcifikation der Knochen, während neutrales Natriumphosphat Na_2HPO_3, innerlich verabfolgt, lediglich ein mildes Abführmittel ist. Spritzt man bei Hunden saures Natriumphosphat NaH_2PO_4 ins Blut, so bekommt man, wie K. Spiro dargethan hat, eine typische Säurevergiftung. Natürlich braucht man dazu weit grössere Dosen als beim Kaninchen, da der Hund im stande ist, einen Teil der Säure durch

Ammoniak zu entgiften (vergl. oben S. 12). Der Blutdruck geht auf der Höhe der Wirkung stark herab, der Puls verlangsamt sich und die Atmung wird flach, das Sensorium benommen. Nebenbei kann es beim Hunde durch Salzwirkung zu Krämpfen kommen. Die Harnabsonderung ist beim Hunde stark vermehrt; der Harn enthält saure Phosphate. Der Hundeorganismus besitzt in dieser raschen Entleerung saurer Phosphate ein zweites dem Kaninchen versagtes Mittel, sich zu entgiften. Für den Landwirt haben die Versuche mit sauren Phosphaten Bedeutung, denn Hafer enthält saure Orthophosphate und junge Kaninchen, welche von H. Weiske nur mit Hafer gefüttert wurden, erkrankten daher unter Abmagerung und Schwund der Mineralsubstanzen der Knochen. Bei Arbeitern, welche mit Thomasschlackenmehl viel zu hantieren haben, hat man häufig entzündliche Reizung der Halsorgane und der Lunge wahrgenommen. Der diese Erkrankung bedingende Staub des Präparates soll eigentlich nur indifferentes Tetrakalciumphosphat enthalten; bei ungenügendem Kalkzusatz hat er früher aber vielleicht auch oft saure Phosphate enthalten. Noch unerwähnt ist die neben der Nierenausscheidung einhergehende Ausscheidung der Phosphorsäure aus dem Blute durch die Darmschleimhaut. Beim Hammel und wohl allen Pflanzenfressern wird nach W. Bergmann subkutan als Natriumsalz eingespritzte Phosphorsäure fast quantitativ nach dem Darm zu als Kalcium- und Magnesiumphosphat abgeschieden. Bei Hund und Mensch wird durch Kalkdarreichung die Resorption der löslichen Phosphate der Nahrung vermindert. Eine Ausscheidung von Phosphaten aus dem Blute in die Darmschleimhaut findet beim Hunde nicht statt. Soetbeer bezieht die Phosphaturie auf eine verminderte Ausscheidung von Kalk durch die Dickdarmschleimhaut und demgemäss vermehrte Kalkausscheidung durch den Harn; Freudenberg hingegen will sie genetisch mit Ammoniurie in Beziehung bringen. — Von den Estern der Phosphorsäure ist das Triäthylphosphat von E. Overton untersucht worden; es wirkt bei Kaulquappen narkotisch, aber diese Wirkung ist natürlich nicht auf die Phosphorsäurekomponente zu setzen.

Nachw. Da in allen Organen unseres Körpers teils Phosphorsäure präformiert ist, teils wenigstens bei der Zerstörung nach Fresenius-Babo entsteht, kann bei einer Verg. nur der Nachw. freier Säure oder vermehrten Phosphatgehaltes Bedeutung haben. Von Reaktionen kommen die folgenden in Betracht: 1. Magnesiagemisch in ammoniakalischer Lösung liefert weisse krystallinische phosphorsaure Ammoniakmagnesia; 2. mit molybdänsaurem Ammon entsteht bei Salpetersäuregegenwart (und bei Ausschluss von Kieselsäure und Arsensäure) in der Wärme ein gelber, in NH_3 löslicher Niederschlag; 3. die salzsaure Lösung giebt beim Erwärmen mit Uran- und Natriumacetat einen gelben Niederschlag von Uranphosphat.

Lit. E. Leyden & Ph. Munk, Med. Cbl. 1864, Nr. 42. — Oré, Compt. rend. **81**, 1875, p. 833. — P. Guttmann, Virch. Arch. Bd. **69**, 1877. — R. Kobert, Schm. Jb. Bd. **179**, 1878, p. 225. — H. Weiske, Landw. Versuchsstat. Bd. **39**, 1891, p. 17 und Bd. **40**, 1892, p. 81. — Attimont, Rev. d'hyg. **17**, 1895, p. 9 u. 97 (Schädlichkeit der Thomasschlacke). — Klemperer, B. kl. W. 1900, Nr. 7, p. 152. — A. Rosen, Bull. gén. de Thérap. **140**, 1900, p. 915. — Robin, Ther. Mh. **15**, 1901, p. 425 (alle drei Arbeiten über Phosphaturie). — E. Overton, Studien über die Narkose etc. Jena 1901. — W. Bergmann, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1901, p. 77. — K. Spiro, Zur Lehre von der Säureverg. Hofmeisters Beiträge Bd. **1**, 1901, p. 269. — Guthrie Rankin, The Lancet 1900, 24 march (Tod im Coma phosphoricum). — H. Vindevogel, Annales de la soc. des sc. méd. de

Bruxelles **11**, 1902, fasc. 2 (Urotropin bei Phosphaturie besonders nützlich). — Soetbeer, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. **56**, 1903, p. 1. — Freudenberg, M. m. W. 1903, Nr. 19, p. 840 (beide Arbeiten über Phosphaturie). — Schmegelski, Med. Woche 1904, p. 39 (quantitative Best. der Phosphorverbindungen im Blute nach der Methode von William Mackie).

b) **Glycerinphosphorsäure**, $C_3H_5(OH)_2 . H_2PO_4$, findet sich in sehr geringer Menge im normalen Harn, im Blut, in Transsudaten, Muskeln, Nerven, Gehirn und im Eidotter. Sie ist als Zersetzungsprodukt des Lecithins anzusehen. Sie ist eine zweibasische Säure, deren Salze bei innerer Darreichung sowie nach subkutaner Einspritzung rasch in Glycerin und Phosphorsäure zerlegt werden, so dass kein Ansteigen der Menge der Glycerinphosphorsäure des Harnes eintritt. Giftwirkungen wurden niemals beobachtet. Die Resorption nach innerlicher Darreichung ist eine relativ gute.

Lit. G. Pasqualis, Annali di Chim. e di Farm. **20**, 1894, p. 154. — W. Bergmann, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1901, p. 81.

c) **Pyrophosphorsäure**, $H_4P_2O_7$, entsteht beim Erhitzen der Orthophosphorsäure auf 300 ° und hat daher ihren Namen. Wir müssen sie erwähnen, da man sie mehrfach versucht hat therapeutisch zu verwenden. Sie ist im Gegensatz zur Orthosäure selbst in Form ihrer Neutralsalze subkutan eingeführt keineswegs ungiftig. Hg. Schulz konnte durch Einspritzung von 0,5 g pyrophosphorsaurem Natrium, $Na_4P_2O_7$, unter die Haut ein Kaninchen binnen 12 Stunden töten. Die Sektion ergab Magendarmentzündung. Nach Gamgee, Priestley und Larmuth wirkt das Salz lähmend auf das Herz, auf das vasomotorische Zentrum und auf das Atemzentrum. Bei wiederholter Einspritzung unter die Haut sollen Herzmuskel, Nieren und Leber fettig degenerieren. Am Menschen hat man jedoch nach innerlicher Darreichung von pyrophosphorsaurem Natrium und pyrophosphorsaurem Eisen niemals schädliche Wirkungen beobachtet.

d) **Metaphosphorsäure**, HPO_3, entsteht beim Auflösen von Phosphorsäureanhydrid in kaltem Wasser, sowie durch andauerndes Erhitzen von Ortho- oder Pyrophosphorsäure. Sie bildet durchsichtige Massen, die früher als Acidum phosphoricum glaciale bezeichnet wurden. An feuchter Luft zerfliesst sie und geht langsam in Orthophosphorsäure über. Das metaphosphorsaure Natrium, $NaPO_3$, ist in seiner Wirkung bei subkutaner Einspritzung dem pyrophosphorsauren qualitativ ähnlich, steht quantitativ ihm aber nach. Schulz sah bei einem Kaninchen nach 1,0 hämorrhagische Gastritis eintreten. Die Versuche über beide Säuren bedürfen der Wiederholung und Variierung.

Lit. (zu c und d). Hg. Schulz, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 176 und Bd. **23**, 1887, p. 150. — Paquelin et Jolly, Les pyrophosphates en thérapeutique. Compt. rend. **85**, 1877, p. 410 (10,0 käufliches Natriumpyrophosphat binnen 5 Tagen genommen, ging wirkungslos unverändert in den Harn über). — Arth. Gamgee, J. Priestley and Leop. Larmuth, On the difference in the poisonous activity of phosphorus in ortho-, meta- and pyrophosphoric acids. Journ. of anat. and phys. vol. **11**, 1877, p. 255.

e) Die **phosphorige Säure**, H_3PO_3, nimmt an der Luft Sauerstoff auf und geht dabei in Phosphorsäure über. Ihre Salze, die Phosphite, wirken reduzierend, sind aber auffallenderweise selbst in

Grammdosen für Tiere ungiftig. Hg. Schulz hat dies erst bestritten, aber später bestätigt (l. c. Bd. 23, p. 150).

f) Die **unterphosphorige Säure,** H_3PO_2, interessiert den Arzt, da das Natrium- und Kalciumhypophosphit in mehreren Ländern offizinell sind und gegen Skrofulose, Rhachitis und Tuberkulose empfohlen werden. Obwohl diese Salze reduzierend wirken, werden sie doch in Dosen von 0,5—1,0 von den meisten Patienten vertragen und machen nur Diurese. Grössere Dosen erzeugen Kopfschmerz, Schwindel, Reizung des Magendarmkanales. Im Harn sollte man vermuten, die Hauptmenge derselben als Orthophosphat vorzufinden; Paquelin und Jolly wollen jedoch die gesamte Patienten eingegebene Menge als Hypophosphit im Harn derselben wiedergefunden haben.

Lit. Paquelin et Jolly, De l'action phys. des hypophosphites. Journ. de thér. 1878, 13, p. 490. — Hg. Schulz siehe vorhin. — J. Neumann, Exp. Studien zur Phosphorvergiftung. Diss. Rostock 1886.

g) Die **Unterphosphorsäure,** $H_4P_2O_6$, ist nur in wässeriger Lösung bekannt. Sie entsteht, wenn man feuchten Phosphor länger der Luft aussetzt. Sie ist durch ihr schwer lösliches saures Natriumsalz, $Na_2H_2P_2O_6$, ausgezeichnet. Sowohl dieses als selbst das neutrale Salz $Na_4P_2O_6$ sind giftig. Schulz (l. c.) konnte durch zwei Dosen von je 0,05 des letzteren, subkutan eingeführt, Kaninchen töten. Die Sektion ergab hämorrhagische Magendarmentzündung.

h) Das **Phosphorsuboxyd,** P_4O, ist erst vor kurzem von A. Michaelis entdeckt worden. Während dem Phosphorpentoxyd, P_2O_5, die Ortho-, Meta- und Pyrophosphorsäure entsprechen, während in analoger Weise das Phosphortetroxyd, P_2O_4, und die Unterphosphorsäure, während das Phosphortrioxyd, P_2O_3, und die phosphorige Säure, das Phosphormonoxyd P_2O und die unterphosphorige Säure zusammengehören, ist eine dem Suboxyd entsprechende Säure bis jetzt noch nicht bekannt; ich prüfte es daher als solches, indem ich es in Pulverform in Dosen von 0,5—1,0 g einem Mittelhunde mehrere Tage hintereinander eingab. Das Tier blieb dauernd gesund. Versuche mit Einspritzung unter die Haut sind der Unlöslichkeit des Präparates wegen nicht gut zu bewerkstelligen.

Lit. R. Kobert, Sitz.-Ber. d. Rostocker Nat.-Forsch.-Ges. Jg. 1903, Nr. 1; Fortschritte der Therapie Jg. 1903, Febr.

Ueber die Wirkung des Phosphors als solchen und über die ihm ähnliche des Phosphorwasserstoffes wird, da sie von der der besprochenen Phosphorverbindungen sehr abweicht, später in einem besonderen Kapitel gesprochen werden.

6. Die Säuren des Vanadiums.

Im natürlichen System der Elemente steht das Vanadium nach Hg. Erdmann zwischen Phosphor und Arsen. Wenn ich seine Säuren neben die Phosphorsäuren stelle, so geschieht dies, weil sie sowohl chemisch als physiologisch weitgehende Analogien bieten. Es gibt **Ortho- Meta-** und **Para-** oder **Pyrovanadinsäure,** von denen nach

Larmuth wie bei den Phosphorsäuren die Orthosäure am wenigsten, die Parasäure am stärksten giftig ist. Alle übrigen Autoren haben nur das dreibasische **Natriumorthovanadat,** Na_3VO_4, geprüft. Dieses wirkt nach Priestley (1875) und Gamgee arsenikartig. An Fröschen tritt nach kurzer Reizung zentrale Lähmung ein; der frühzeitig eintretende Herzstillstand kann halbsystolisch sein. Bei Warmblütern wird das Atemzentrum erst gereizt, dann gelähmt. Gleichzeitig erfolgt Lähmung des vasomotorischen Zentrums und des Herzens. Gegen Ende können Krämpfe auftreten. Die Giftigkeit ist auch bei innerlicher Verabfolgung vorhanden. Isolierte Muskeln und Nerven werden selbst von sehr verdünnten Lösungen des Salzes abgetötet. Pro kg Kaninchen beträgt die letale Dose bei Einführung unter die Haut etwa 10 mg V_2O_5. Sowohl nach innerlicher als nach subkutaner Vergiftung treten entzündliche Veränderungen der Magendarmschleimhaut auf. — Dass Spuren von Vanadin in den Zuckerrüben vorkommen können, ist schon Bd. I, S. 18 dieses Lehrbuchs erwähnt worden.

Lit. Platt, Lancet 1876, 15 jan. — J. Priestley & A. Gamgee, Philos. Trans. of the Roy. Soc. **166**, 1876, p. 2. — A. Gamgee & L. Larmuth, Journ. of anat. **11**, 1877, part 2, p. 235. — L. Larmuth, ebenda, p. 253.

7. Die Chromsäure und deren Salze.

Aet. Da von allen Verbindungen des Chroms die Chromsäure und deren Salze für die Toxikologie weitaus die wichtigsten sind, betrachten wir das Chrom nicht bei den Metallen, sondern hier bei den Säuren. Das Chrom bildet zwei Reihen von Verbindungen, welche zwar qualitativ gleich, quantitativ aber sehr verschieden wirken, indem ich mit Pander die Chromsäure und deren Salze hundertmal so giftig fand als die löslichen Chromoxydverbindungen. Kunkel spricht die Vermutung aus, dass die Wirkung der Oxydsalze wohl nur dadurch zu stande kommt, dass sie spurweise zu Chromsäure oxydiert werden. Von Chromoxydsalzen, welche technisch vielfach benutzt werden, nenne ich den Chromalaun, das Chromichlorid und das Chromgrün. Der Chromalaun teilt natürlich auch mit dem gewöhnlichen Alaun einige Eigenschaften, obwohl er, wie aus der Formel $Cr(SO_4)_2K + 12H_2O$ hervorgeht, gar kein Aluminium enthält. Unter dem Namen Chromgrün finden sich zwei verschiedene Farbstoffe im Handel. Der eine ist ein Gemisch von neutralem chromsaurem Blei mit Berlinerblau und gehört daher gar nicht zu den Chromoxydverbindungen. Der andere, welcher auch Guignetsches Grün genannt wird, ist ein Metachromihydroxyd s. Chromoxydhydrat von der Formel $Cr_2O(OH)_4$, welches nach Scheurer-Kestner meist borsaures Natrium oder freie Borsäure als Verunreinigung enthält. Eine Mischung des Guignetschen Grüns mit Pikrinsäure wird als Naturgrün in den Handel gebracht. Abgesehen von solchen giftigen Beimischnngen wie Pikrinsäure und Borsäure ist das Guignetsche Grün nach Virons Versuchen bei stomachaler Applikation unresorbierbar und daher ungiftig. Das Chromihydroxyd, $Cr(OH_3)$, hat für uns hier keine Bedeutung. Eben dies gilt von sämtlichen Chromoverbindungen (Chromoxydulsalzen). Von der Chromsäure und ihren Verbindungen gilt, dass sie

sämtlichst starke Oxydationsmittel sind, an erster Stelle das Chromitrioxyd, CrO_3, das sich in Wasser zu Chromsäure, H_2CrO_4, löst. Das Trioxyd heisst in der Apotheke Acidum chromicum; bildet karmoisinrote Nadeln, wird in der Medizin zum Aetzen und leider als Antihidroticum benutzt. In der chemischen Technik dient es als Oxydationsmittel, z. B. bei der Alizarinfabrikation. In der mikroskopischen Technik dienen Chromsäure und ihre Salze zum Härten, d. h. zum Koagulieren der Gewebe (Flemmings Triacid, Müllersche Flüssigkeit). Eine Mischung von Chromsäure und Schwefelsäure findet sich in den medizinisch oft benutzten Chromsäureelementen. Von den Salzen unserer Säure ist K_2CrO_4 als normales oder gelbes Kaliumchromat, Kalium chromicum flavum s. citrinum vielfach im Gebrauch. Ein anderes, das doppelt chromsaure oder saure chromsaure Kalium, Kalium bichromicum, $K_2Cr_2O_7$, ist modernen Anschauungen zufolge das neutrale Salz der Pyrochromsäure, $H_2Cr_2O_7$. Es wird ebenfalls als Oxydationsmittel in der Technik vielfach gebraucht. Das chromsaure Blei, $PbCrO_4$, findet sich in der Natur (Ungarn, Sibirien etc.) als Krokoit oder Rotbleierz, wird aber auch künstlich in amorpher Form dargestellt und als Chromgelb, Neugelb, Citronengelb, österreichischer Zinnober, Königsgelb, Parisergelb, Leipzigergelb, Hamburgergelb etc. vielfach als Farbe verwendet. Es ist im Gegensatz zu den vorher genannten zwei Salzen in Wasser unlöslich aber keineswegs ungiftig, wie namentlich K. B. Lehmann dargethan hat. Es wird nämlich gelöst und macht schon nach zwei Wochen Bleivergiftung. In Alkalien, bes. in KOH löst es sich zu basischem Bleichromat $PbO + PbCrO_4$ und bildet als solches den Hauptbestandteil des Chromrots, Chromoranges, Chromzinnobers und Chromkarmins. Das chromsaure Eisenoxyd $(CrO_4)_3Fe_2$ hat eine feuriggelbe Farbe und kommt als Sideringelb in den Handel. Bis jetzt hat es seiner grossen Unlöslichkeit wegen noch keine Intoxikationen veranlasst.

Aet. und **Stat.** Eine Tabelle der akuten und chronischen Intoxikationen durch Chrompräparate habe ich der Schrift Panders angehängt. Dieselbe zeigt, dass früher namentlich in England in den Chromsäurefabriken zahlreiche Gewerbevergiftungen vorgekommen sind. Dass auch in Deutschland der hygienische Zustand solcher Fabriken bis vor kurzem ein unerfreulicher war, zeigt ein in der Chem.-Ztg. 1891, Nr. 99, p. 1816 wiedergegebener Bericht der chemischen Fabrik in Griesheim. Dass durch Staub chromsaurer Alkalien auch im letzten Jahrzehnt noch arge Vergiftungen bei uns vorgekommen sind, ist leider nicht in Abrede zu stellen. Auch Medizinalverg. und Tod durch Trinken von Chromsäurelösung sind vorgekommen. Selbst an Vergiftungen durch gefärbte Nahrungsmittel hat es nicht gefehlt.

a) Akute Vergiftung.

Wirk. Das Gefährliche der Chromatfabrikbetriebe liegt darin, dass die Chromsäure und ihre Verbindungen nicht nur vom Magen aus giftig wirken, sondern als Staub auch von der Respirationsschleimhaut, ja sogar von der äussern Haut aus. Sie wirken an allen diesen Stellen

erst lokal, und dann werden sie auch noch resorbiert. Die Ausscheidung des resorbierten Giftes erfolgt nach Panders Versuchen namentlich durch die Niere und die Darmdrüsen. Die Leber scheint dieses Metall wie so viele andere aufzuspeichern, erkrankt aber dabei parenchymatös degenerativ. Die Ausscheidung durch den Darm bedingt natürlich Enteritis. Wie bei vielen Giften müssen wir auch hier die lokalen Aetzwirkungen von den nach der Resorption eintretenden Fernewirkungen unterscheiden. Die Aetzwirkung beruht gerade so wie die Brauchbarkeit der Müllerschen Flüssigkeit auf den eiweissfällenden Eigenschaften der Säure und ihrer Salze. Die Fernewirkungen betreffen namentlich die Ausscheidungsstellen, speziell Niere und Dickdarm. Beim Durchgang durch den Körper werden die Chromate zum Teil reduziert; sie erscheinen als Salze, aber ferner auch als komplizierte organische Verbindungen im Harn. Nebenbei kann Glykosurie bestehen. Dass die Niere sehr schwere, durch Chromate bedingte Defekte mittels Neubildung von Harnkanalepithelien völlig auszugleichen vermag, hat eine treffliche Arbeit von Ch. Thorel ausser Zweifel gestellt.

Sympt. 15—20 mg Kaliumbichromat innerlich pro Tag wurden von vielen Patienten einige Zeit lang vertragen. Aber schon nach 30 mg pro die treten gleich in den ersten Tagen Trockenheit im Munde, Erbrechen und Uebelkeit auf. Grössere Dosen wirken schwer toxisch. Die wichtigsten Erscheinungen sind die folgenden, zu deren Verständnis aber vorausbemerkt werden muss, dass die gelbe Farbe der chromsauren Salze bei innigem Kontakt mit organischen Massen, z. B. im Munde und im Magen, sich in blaugrau oder grün umwandeln kann. Gelbfärbung und Schwellung der Zunge und des Rachens, mehrfaches gelbes, blaugraues oder grünes Erbrechen, später mit Blut, ja selbst mit Fetzen der Magenschleimhaut untermischt; Herzensangst, Schmerz in der Herzgrube, heftige Leibschmerzen; blutige dünne Stühle. Der Leib ist auf Druck sehr schmerzhaft; auch die Nierengegend ist empfindlich. Grosser Durst. Puls klein, fadenförmig, aussetzend. Haut teils heiss, teils kühl. Der Harn wird spärlich entleert und enthält Eiweiss und Blut sowie reichliche Cylinder. Sehr bald kommt es zu Schwindel, Dyspnöe, Cyanose, Bewusstlosigkeit, manchmal auch zu Krämpfen. Falls der Tod nicht in den ersten 10 Stunden erfolgt, kann auch Icterus eintreten.

Diag. Die charakteristische gelbe Farbe des Erbrochenen führt meist schnell auf Chromsäureverbindungen, während die grüne an Galle denken lässt und dadurch schon mehrfach zu Irrungen Anlass gegeben hat.

Prog. Auf Grund der Untersuchungen Thorels sind wir selbst bei einer schweren akuten Chromatnephritis berechtigt, die Hoffnung auf Wiederherstellung nicht ganz aufzugeben.

Ther. Magnesium carbonicum, Natrium bicarbonicum, sowie Formalin, Natriumsulfit, Gallussäure und Plumbum aceticum sind vorgeschlagen worden. Unter allen Umständen spüle man den Magen so lange aus, als im Spülwasser noch Gift nachweis-

bar ist. Der Sinn der Anwendung der Antidote ist, reduzierend zu wirken oder einen unlöslichen Niederschlag zu bilden.

Sekt. Mundschleimhaut entzündlich geschwollen. Zahnfleisch blaugrau verfärbt durch Reduktion der Chromate zu Chromoxyd. Oesophagusschleimhaut im untern Teile braunrot injiziert. Magenschleimhaut zum mindesten geschwellt, mit Ekchymosen durchsetzt, besonders im Fundus, oft auch fetzenweis abgelöst und geschwürig zerfressen. Im Dünn- und namentlich im Dickdarm Hyperämie und Ekchymosen. In der Bauchhöhle kann rötliches Exsudat vorhanden sein. Leber fettig degeneriert; ebenso die Herzmuskulatur. In der Niere fand ich Blutaustritte, nekrobiotische Veränderungen der gewundenen Kanäle mit reichlicher Cylinderbildung, Ausschwitzungen in die Kapseln der Glomeruli und kleinzellige Infiltration. An Tieren (Kaninchen) haben zuerst Kabierske (und Weigert) durch Chromate croupöse Veränderung der Tubuli contorti und der Henleschen Schleifen hervorgerufen. In den Kapseln fanden sie Schwellung der Epithelien, Posner auch Exsudat. Je länger die Verg. gedauert hatte, umso deutlicher traten neben den Sympt. der parenchymatösen Nephritis auch solche einer interstitiellen zu Tage. Thorel betont als wichtigstes histologisches Kriterium gegen Ende der ersten Woche nach der Vergiftung die an Stelle des zerstörten Parenchyms sich entwickelnde überraschend rasche und starke Kern- und Zellzunahme, die auch das scheinbar intakt gebliebene Gewebe mit ergreift. Wegen aller Einzelheiten sei auf Thorels Abbildungen verwiesen. — Die Harnblasenschleimhaut wurde, und damit kehren wir zum Befund beim Menschen zurück, mehrfach injiziert und ekchymosiert, ja eitrig zerfressen gefunden. In den Gehirnventrikeln blutiges Serum. Das Blut nicht selten bräunlich verfärbt, methämoglobinhaltig. Lewin führt an, dass auch die Bronchien durch Ausscheidung von Chromverbindungen entzündlich verändert angetroffen werden können. Der neueste Fall von akuter Chromsäureverg., welchen Rössle beschrieben hat, betrifft eine 74jährige Frau, welche eine 50 %ige Chromsäurelösung trank. Die Sektion ergab Grünfärbung und Härtung der Zunge, der Speiseröhre, des Magens und des Duodenums. In den betroffenen Gefässen eigentümliche Niederschläge, welche in den kleineren das Lumen ganz verstopfen, in den grösseren wenigstens mit der Konvexität gegen die eindringende Säure gerichtete Halbbögen bilden. Offenbar betrifft ein von Alex. Trompke beschriebener Fall dieselbe Person. Die Nieren waren, wohl wegen des zu schnell eingetretenen Todes, nach Trompke normal.

b) Chronische Vergiftung.

Die durch langdauernden Genuss von mit Chromgelb gefärbten Speisen machen meist nur chronische Bleivergiftung. Nach meiner Ansicht kann dagegen jede innerliche länger dauernde arzneiliche Behandlung mit Chromaten der Alkalien (Güntzsche Syphiliskur) Anlass zu einer chronischen Chromintoxikation geben. Noch viel häufiger erkranken freilich die Arbeiter der Fabriken, welche dauernd mit stäubenden chromsauren Salzen zu hantieren haben, an Chromismus chronicus. Die Erscheinungen sind je nach der Einwirkungs-

stelle verschieden. Bei innerlicher Verg. dürfte es, wie oben schon angedeutet wurde, schliesslich zu interstitieller Nephritis, ja zu völliger Schrumpfniere und deren traurigen Folgen kommen. Bei äusserlicher Einwirkung des Giftes entstehen sehr chronisch verlaufende Geschwüre an den Händen, den Armen, dem Rachen, in der Nase, am Frenulum der Glans penis, an der Innenseite der Schenkel etc.

Rhinonekrosis chronica nennt man den die Nase betreffenden, toxikologisch hoch interessanten, hoffentlich bald für immer verschwindenden Zerstörungsprozess. Dieser ist in den letzten Jahren von Hermanni, Röpke und Rudloff mit spezialistischer Gründlichkeit untersucht worden. Rudloff berichtet darüber nach Untersuchungen an etwa 100 Chromatarbeitern einer chemischen Fabrik folgendes. Der Entstehungsort des Geschwürs liegt auf dem knorpeligen Abschnitte der Nasenscheidewand, und zwar rückwärts von der Linie, an welcher die Epitheldecke der äusseren Haut, die sich eine Strecke weit in die Nase hineinstreckt, aufhört. Diese Linie, welche nach Ecker ungefähr vom vorderen freien Rande der Nasenbeine zum vorderen Nasenstachel des Oberkiefers hinzieht (Eckersche Grenzlinie), ist vom Rande der Nasenlöcher etwa 1,5—2,0 cm entfernt. In diesem Abstande von dem Naseneingange bemerkt man auf der Nasenscheidewand eines erst kurze Zeit im Betriebe arbeitenden Mannes eine grauweiss verfärbte Stelle, welche fast kreisrund ist und einen Durchmesser von 0,5—1,0 cm hat. Aus der so verfärbten Partie wird in einigen Tagen eine deutliche Geschwürsfläche; allmählich geht das Geschwür in die Tiefe, um in der Regel nach mehreren Tagen, Wochen oder Monaten zur Perforation der Nasenscheidewand zu führen. Dieser Vorgang spielt sich naturgemäss verschieden schnell ab. Bei 12 Arbeitern waren bereits 8 Tage nach deren Eintritt in den Betrieb Geschwüre deutlich zu erkennen; ein Arbeiter zeigte schon 7 Tage nach seinem Eintritte in die Fabrik eine Durchlöcherung der Nasenscheidewand; bei einem Arbeiter, dessen Nasenscheidewand 4 Monate lang keine Läsion hatte erkennen lassen, hatte sich die Perforation innerhalb eines Zeitraumes von 8 Tagen, bei zwei anderen Arbeitern, welche ebenfalls längere Zeit verschont geblieben waren, innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen entwickelt. Weitere Einzelheiten zeigt die von Hermanni zusammengestellte wenig erfreuliche Tabelle:

Zahl der Arbeiter	Im Betriebe thätig waren von dieser Gesamtzahl	Davon waren gesund	Davon hatten ein Geschwür	Mit Perforation
im ganzen 257	77 bis zu 1 Monat	44	32	1
	81 „ „ 3 „	17	46	18
	39 „ „ 6 „	2	14	23
	29 „ „ 1 Jahr	—	8	21
	31 länger als 1 Jahr	—	7	24

Die Perforation breitet sich in der Regel in der Richtung nach dem knöchernen Abschnitte der Nasenscheidewand und dem Nasenrücken durch Ulceration dieser Randpartien aus, während der nach dem Naseneingange zu gelegene Rand bald heilt. Auch die nach dem Nasenrücken hin gelegene Umrandung der Perforation kommt verhältnismässig schnell zur Vernarbung, so dass ein schmaler Saum, dessen oberer Rand mit dem Ansatze der Cartilago triangularis den Rücken der knorpeligen Nase bildet, erhalten bleibt. Infolge dessen sinkt der Nasenrücken niemals in der Weise ein, wie es bei Nasensyphilis der Fall sein kann. Nach hinten und unten geht die Zerstörung zumeist bis an den Knochen. Bei der Mehrzahl der Fälle erfolgt jetzt Heilung, bei einzelnen jedoch ist dies nicht der Fall, vielmehr konnte Rudloff nachweisen, dass auch die Knochenpartie, welche den hinteren Rand der Perforation bildet, ergriffen werden und noch monatelang, nachdem die Arbeiter aus dem Betriebe entlassen sind, ulcerieren kann. Der Prozess macht also nicht immer an der Knochengrenze Halt. Dass die knöcherne

Nasenscheidewand in grösserer Ausdehnung zerstört wurde, hat Gay bei einem 13jährigen Knaben und Kanzow bei Leuten gesehen, welche in den anhaltischen Chromatfabriken gearbeitet hatten. Es ist nicht unmöglich, dass es sich bei diesen Fällen um die Zerstörung von weit nach hinten gehenden Knorpelleisten gehandelt hat. Nach Phipson sollen in Russland 50% der Arbeiter in Fabriken, welche doppeltchromsaures Kali herstellen, perforierte Nasenscheidewand haben. Nach Duchesne & Michel kann es dabei nach russischen und französischen Beobachtungen bis zur völligen Zerstörung der Nasenhöhle kommen können, und zwar ohne Schmerzen. Darauf, dass jedoch meist eine Formveränderung der Nase nicht eintritt, haben zuerst Delpech und Hillairet, später Kanzow und Burghart aufmerksam gemacht. Die Erklärung aber, welche die ersteren Autoren hierfür geben, ist nicht erschöpfend; sie meinen, dass dies darauf beruhe, dass lediglich der nach dem Naseneingange zu gelegene Abschnitt der knorpeligen Nasenscheidewand verschont bleibt, während Burghart den Sachverhalt richtig darstellt, indem er hervorhebt, dass mit dem vorderen Abschnitte der Nasenscheidewand auch „ein kleiner dem Nasenrücken benachbarter Knorpelstreifen" verschont bleibt. Wie kommt es nun, dass sich das Geschwür stets auf jener bestimmten Stelle des knorpeligen Abschnittes der Nasenscheidewand entwickelt? Diese Frage haben die meisten Autoren in dem Sinne beantwortet, dass dafür der traumatische Einfluss des „bohrenden" Fingers und die gleichzeitige Aetzwirkung der chromsauren Salze verantwortlich zu machen sind. Bei dieser Erklärung übersah man ganz, dass manche Nasenhöhle so eng ist, dass der „bohrende" Finger gar nicht bis an den Entstehungsort vordringen kann, und dass man an dem Ort, welchen der Finger bequem erreicht, das ist der Naseneingang, Geschwüre überhaupt nicht antrifft, ferner dass die weitere Ausbreitung der Perforation in der Nasenscheidewand in das durch den Finger nicht erreichbare Gebiet stattfindet, und dass sich auf der lateralen Nasenwand an Stellen, welche ebensowenig vom Finger erreichbar sind, Geschwürsflächen entwickeln. Ueberlegt man nun weiter, dass die mit den Gefahren ihrer Beschäftigung vertrauten Arbeiter, welche sich daran gewöhnt haben, die Naseneingänge durch Wattebäuschchen zu schützen oder Mund und Nase mit Respiratoren resp. nassen Schwämmen zu bedecken, es sorgfältig vermeiden, die Nase zu berühren, dann ergiebt sich, dass der traumatische Einfluss des bohrenden Fingers bei der Entstehung des Geschwürs nur ausnahmsweise einmal in Frage kommen kann und dass hierbei andere Dinge von Bedeutung sein müssen.

In der That haben die Beobachtungen von Rudloff gelehrt, dass die Entstehung des Geschwürs an jener oben beschriebenen Stelle der Nasenscheidewand durch die anatomischen Verhältnisse bedingt ist. Schon Delpech & Hillairet sowie in letzter Zeit Burghart hatten dies vermutet. Nach Rudloff werden die von Flimmerepithel bedeckten Stellen in der Nähe des Naseneingangs, welche mit dem Staub in Berührung kommen, angefressen, während die mit verhornten Epithelien bedeckten Stellen weit grösseren Widerstand leisten. Die Annahme, dass Schnupftabakgebrauch antidotarisch wirke, ist natürlich eine irrige.

Im Rachen können die Chromatgeschwüre den bei Lues auftretenden täuschend ähnlich werden. An den Extremitäten dringen sie durch die Muskulatur durch bis auf den Knochen. Die von solchen phagedänischen Geschwüren freien Hautstellen zeigen oft Furunkel, Ekzeme, Impetigo und Pseudopsoriasis. Der in die tieferen Luftwege geratene Staub erzeugt hier heftigen Hustenreiz, chronische Bronchitis und lobuläre Pneumonien. Im Ohr kommt es zu Perforation des Trommelfells und chronischer Mittelohrentzündung. Am Auge entwickeln sich langwierige ulceröse Bindehautkatarrhe. Nebenbei entsteht auch bei solchen Patienten schliesslich Albuminurie, Cylindrurie und Nephritis.

Die **Ther.** hat ätiologisch und symptomatisch zu verfahren. Grössere Flächen dürfen nicht mit Chromsäure geätzt werden. Peinlichste Sauberkeit und Vermeidung alles Stäubens resp. Abfangen des Staubes in Chromfabriken durch gutziehende Exhaustoren, Tragen von Masken bei der Arbeit, häufiges Baden und Einfetten der Haut mit Ichthyol-

salbe sind zu empfehlen. Die arzneiliche innerliche Verwendung von Chromaten als Antisyphiliticum (Günz), Stomachicum und Gastrotonicum (Bradburry und Fraser), ist zu widerraten, ebenso der von „Chromwasser", denn dasselbe enthält chromsaures Kali. Zum Konservieren von Milch darf kein Bichromat gebraucht werden. Chromblei ist weder zu Nahrungsmitteln noch zu Tapeten und Stoffen zuzusetzen.

Nachw. Man zerstört die organischen Massen nach Fresenius-Babo, wobei grünes Chromchlorid entsteht. Diese Lösung fällt NH_3 graugrün; NaOH fällt bläulichgrünes Oxydhydrat, löslich im Ueberschuss des Fällungsmittels zu Alkalichromit, $(NaO)_3Cr$. Bromwasser oxydiert dies leicht zu Chromat. Die Chromsäure und ihre löslichen Salze geben folgende Reaktionen: 1. Bleiacetat fällt gelbes Bleichromat, welches mit Alkali sich zunächst zu rotem basischem Salze umwandelt und weiterhin sich löst; 2. Silbernitrat fällt bräunlichrotes Silberchromat; 3. Wasserstoffsuperoxyd bildet blaue Ueberchromsäure, $HCrO_5$, die mit Aether oder Isobutylalkohol ausgeschüttelt werden kann.

Lit. Die Kasuistik sowie die Besprechung der exp. Arbeiten siehe bei Heinr. Pander, Dorp. Arb. Bd. **2**, 1888, p. 1. — Kletzinsky, Wiener med. W. 1857, Nr. 42, 43, 45 und 1858, Nr. 2, 7, 8, 20, 41, 52. — Eug. Pelikan, Beitr. z. gerichtl. Med., Tox. u. Pharm. Würzburg 1858, p. 27. — Delpech, De la fabrication des chromates et de son influence sur la santé des ouvriers. Bull. de l'acad. de méd. 1863/64, Bd. **29**, p. 289. — Hillairet, Les maladies des ouvriers chromateurs. Ebenda p. 345. — Delpech & Hillairet, Mémoire sur les accidents auxquels sont soumis les ouvriers employés à la fabrication des chromates. Annal. d'hyg. publ. 1869, II. Serie, Bd. **31**, p. 5 und 1876, Bd. **45**, p. 5 u. 193. — Hannon, Presse méd. 1866, Nr. 46. — A. Mayer, Versuche über die Aufnahme des Chroms in das Blut nach äusserlicher Anwendung von Chromsäure. Wiener med. Jahrb. 1877, p. 139. — Priestley, Journ. of Anat. and Phys. **11**, 1877, p. 285. — Gergens, Arch. exp. P. Bd. **6**, 1877, p. 148. — H. Rousseau, Gaz. des hôp. 1878, Nr. 141, p. 1123. — Eug. Kabierske, Die Chromniere. Inaug.-Diss. Breslau 1880. — C. Posner, Virch. Arch. Bd. **79**, 1880, p. 333 (Ergänzung der Angaben von Kabierske). — Vulpian, Gaz. hebdom. 14 dec. 1883 (bei Hunden Excitation nach Bichromaten). — J. Thomayer, Aerztl. Ber. aus dem allg. Krankenhause zu Prag; Prag 1883, p. 104 (Bichromatverg.). — Duchesne & Michel, Vj. f. ger. M. 1884, Okt., p. 374. — J. N. Mackenzie, Philad. med. Times **14**, 1884, p. 613. — B. W. Richardson, Asclepiad, oct. 1884, p. 339. — Dumontier, Progrès méd. 1884, Nr. 30, p. 599. — Viron, Contribution à l'étude phys. et tox. de quelques préparations chromées. Thèse de Paris 1885, 88 pp. — Ebstein, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **28**, 1873, p. 144. — Weigert, Eulenburgs Realencykl. II. Aufl. Bd. **4**, 1885, Art. Coagulationsnekrose; ebenda III. Aufl. Bd. **5**, p. 1, v. Kahlden, über dasselbe. — J. Steward, Brit. med. Journ. 1888, II, p. 420. — J. Klimesch, Wiener klin. W. 1889, 38, p. 732. — W. J. White, Univers. med. Magazine 1889, nov.; ref. in klin. Cbl. 1890, p. 624. Die drei letzten Arbeiten enthalten neuere Kasuistik. — K. Hartmann, Exp. Unters. über Chromsäurenephritis. Freiburg 1891. — L. de Koningk, Nederl. Tijdschr. voor Pharm. Chem. en Toxikol. 1889, **1**, p. 257 (Best. von Chrom und Baryt in Genussmitteln). — Amtliche Beilage zur Deutschen militärärztl. Ztschr. 1889, p 2. — K. B. Lehmann, Arch. f. Hygiene Bd. **16**, 1893, p. 315 (über Bleichromat). — Fürbringer, Deutsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 5, p. 102. — Fagerlund, Vergiftungen in Finnland in den Jahren 1880—1893. Vj. f. ger. Med. 1894 [3. F.], Bd. **8**, Suppl., p. 48. — Betz, Fall von Chromsäurevergiftung nach Aetzung eines inoperablen Uteruscarcinoms. Memorabilien. 1895, p. 157. Citiert nach Schmidts Jahrb. 1896, Bd. **249**, p. 126. — Reineboth, Eine komplizierte Chromvergiftung. Vj. f. ger. Med. 1895 [3. F.], Bd. **10**, p. 1. — Burghart, Ueber Chromerkrankungen. Charité-Annalen 1898, Bd. **23**, p. 189. — Cazeneuve, Revue d'hyg. **16**, 1894, p. 382 (Bleichromat vom hyg. Standpunkt aus). — W. M. Grosvenor, Journ. Americ. Chem. Soc. **17**, 1894, p. 41 (neue Lösungsmittel für Perchromsäure). — G. Sticker, M. m. W. 1895, p. 644 (arzneiliche Verg. vom Mastdarm und von der Scheide aus). — Bradbury & Fraser, W. m. Presse 1895, Nr. 45 (Therap. Anwendung). — Wutzdorff, Die in Chromatfabriken beobachteten Gesundheitsschädigungen und die zur Verhütung derselben erforderlichen Massnahmen. Arb. a. d. Kais. Gesund-

heitsamt 1897, 13, p. 328. — Vorschriften für die Errichtung und den Betrieb von Anlagen zur Herstellung von Alkalichromaten. Vom 2. Febr. 1897, Reichsgesetzbl. p. 11, Veröffentl. des Kais. Gesundheitsamts 1897, p. 115. — Roth, Tschorn & Welzel, Die Rechte und Pflichten der Unternehmer gewerblicher Anlagen u. s. w. Berlin (Schoetz) 1899, p. 210. — Wodtke, Ueber Gesundheitsschädigungen in Fabriken von Sicherheitszündhölzern durch doppeltchromsaures Kali. Vj. f. ger. Med. 1899 [3. F.], 18, p. 325. — Phipson, siehe bei Seifert, die Gewerbekrankheiten der Nase und Mundrachenhöhle. Klin. Vorträge aus dem Gebiete der Otologie etc. Bd. 1, 1896, Heft 7. — Hajek, Virch. Arch. Bd. 120, 1898 (das perforierende Nasenwandulcus). — Rudloff, Verhdl. d. deutschen otologischen Gesellschaft auf der IX. Otologenversammlung in Heidelberg 1900 und Mschr. f. Ohrenhk. 1903, Nr. 6. — F. Hermanni, M. m. W. 1901, Nr. 14 (Erkrankung der in Chromatfabriken beschäftigten Arbeiter). — Röpke, Die Berufskrankheiten des Ohres und der oberen Luftwege. Wiesbaden 1902. — Bamberger, M. m. W. 1902, Nr. 51. — Alex. Leys, Journ. de Pharm. et de Chim. [6. sér.] 10, 1901, p. 337 (Bichromat in der Milch). — H. v. Bayer, M. m. W. 1901, Nr. 31, p. 1245 (Trinken von Chromsäureelementflüssigkeit). — Jul. Kóssa, Pflüg. Arch. Bd. 88, 1901, p. 627 (Chromsäurediabetes). — Heitz, Friedreichs Blätter f. ger. Med. Bd. 53, 1902, p. 253. — J. Pal, W. m. W. 1902, Nr. 18. — Kronheimer, M. m. W. 1902, Nr. 21, p. 903. — Berka, Ebenda, Nr. 16, p. 691. — Alex. Trompke, Ein Fall von Chromsäureverg. Diss. Kiel 1902. Die letzten fünf Arbeiten betreffen Kasuistik; in dem Falle von Pal bestand wie bei den Kossaschen Versuchen Glykosurie. Der Fall von Kronheimer ging in Heilung aus, obwohl Elementflüssigkeit getrunken worden war. — Neun Chromatarbeitererkrankungen in Barmen, D. Vj. f. öff. Ges. Bd. 33, 1902, p. 377. — Ch. Thorel, Pathol.-anat. Beobachtungen über Heilungsvorgänge bei Nephritis. D. Arch. f. kl. M. Bd. 77, 1903, p. 27 u. 395 (mit vier farbigen Tafeln). — R. Rössle, Ebenda Bd. 75. — Fr. Röpke, Die Berufskrankheiten des Ohres und der oberen Luftwege. Wiesbaden 1902 (darin auch die Chromaterkrankungen).

Ueber die **Mangansäure** und **Uebermangansäure** wird bei den Metallen geredet werden. Die **Chlorsäure** wird bei den Halogenen abgehandelt werden.

8. Osmiumsäure und ihre Salze.

Aet. In Betracht kommen das **Osmiumtetroxyd** s. **Osmiumsäureanhydrid** s. **Acidum perosmicum,** OsO_4, und die Salze der in freiem Zustande nicht bekannten **Osmiumsäure,** H_2OsO_4, namentlich das **Kalium osmicum** s. **osminicum,** K_2OsO_4, da dieses ein Arzneimittel ist. Der Gebrauch des Tetroxyds in der mikroskopischen Technik, welches viel gefährlicher ist, als man meist glaubt, zwingt uns auch, dieses zu berücksichtigen. Das Tetroxyd bildet weisse Krystalle, riecht intensiv chlorähnlich, löst sich farblos in Wasser und schwärzt sich nicht etwa nur in Kontakt mit Fett, sondern mit den verschiedensten reduktionsfähigen Stoffen. Das osmiumsaure Kalium bildet violette, wasserlösliche Krystalle. Die Elektrotechnik verwendet neuerdings Osmiumfäden für Svanlampen. Alle mit Darstellung der Osmiumpräparate beschäftigten Arbeiter bedürfen ärztlicher Ueberwachung.

Wirk. Die Dämpfe selbst sehr verdünnter Lösungen der Säure wirken irritierend auf die Schleimhäute, namentlich des Auges, machen Flimmern und Kratzen im Halse. Die Lösungen der Säure selbst und ihrer Salze bewirken Härtung, Abtötung und Schwärzung der verschiedensten Gewebe und dadurch auf der äusseren Haut Dermatitiden, auf Schleimhäuten Aetzungen, im subkutanen Gewebe Absterben der Nervenstämmchen, Entzündung des Bindegewebes und schwärzliche

Verfärbung aller Gebilde durch ihre Reduktionsprodukte. Die Niere wird von den im Blute kreisenden Salzen der Säure in Entzündung versetzt, ebenso auch der Darm. Falls die subkutan eingespritzte Menge gering ist, können die Nieren intakt bleiben, weil das Gift durch Reduktion an der Applikationsstelle fixiert und entgiftet ist. Eug. Fraenkel, welcher einigen Tieren in der Gegend des N. ischiadicus mehrmals einige Tropfen einer 1%igen Osmiumsäurelösung unter die Haut spritzte, sah bei einem der Tiere bald eine völlige motorische und sensible Lähmung der Extremitäten eintreten. Bei Menschen ist Schwielenbildung an der Einstichstelle oft beobachtet worden. Die ältesten Tierversuche stammen von Gmelin und von van Hasselt. Ersterer erklärte das Oxyd für giftig, letzterer für ungiftig.

Sympt. Mikroskopiker bekommen hartnäckige Bindehautkatarrhe und Schmerzen der Augen. Bei Patienten, denen eine Subkutaninjektion von Osmiumsäure auch nur in 1%iger Lösung gemacht wurde, kann dunkle Verfärbung der Umgebung und ascendierende Degeneration der sensiblen Nerven eintreten. Waren motorische Nerven mit getroffen, so tritt Lähmung ein. Ein Arbeiter, welcher viel mit der Darstellung von Osmiumsäure zu thun hatte, erkrankte unter Conjunctivitis, blutigen Diarrhöen, squamösen Hautausschlägen, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Uebelkeit, Dyspnöe und Albuminurie. St. Claire-Deville verlor durch die Dämpfe der Säure das Augenlicht. Die wiederholte Einatmung selbst der verdünntesten Lösungen hat schon zu entzündlichen Reizungen der Luftwege mit langwieriger Schleimabsonderung Anlass gegeben.

Sekt. Bei dem oben genannten Arbeiter ergab sich Pneumonie und akute Nephritis. In der Haut hat man mehrfach neben schwarzer Verfärbung und Knotenbildung Blasen, Borken, ja Nekrosen und tiefgreifende Geschwüre beobachtet. Fraenkel fand bei seinen Tieren im Ischiadicus Zerfall vieler Nervenfasern, fettige Degeneration, Schwarzfärbung der Marksubstanz, Epineuritis. In den Muskeln fand er parenchymatöse und interstitielle entzündliche Veränderungen, Schwielen etc.

Ther. Prophylaktisch ventiliere man alle Räume, wo mit Osmiumsäure hantiert wird, energisch und lasse die Arbeiter Schutzbrillen und Respiratoren tragen. Der Mikroskopiker lasse nie die Lösung offen stehen und beuge sich nicht ohne Not darüber. Als Gegenmittel empfehlen sich reduzierende Stoffe. Die therapeutische Verwendung meide man ganz.

Nachw. Wo die Säure subkutan eingespritzt wurde, da findet man das Fett, das Bindegewebe und die Haut geschwärzt durch die Reduktionsprodukte der Säure. Bei dem oben erwähnten Arbeiter, der das Gift nur durch Einatmen aufgenommen hatte, gelang der chemische Nachweis nicht.

Lit. Die älteren Arbeiten siehe bei Kunkel, Handb. d. Tox. p. 219—220. — Vulpian & Raymond, Gaz. méd. de Paris 1874, Nr. 28, p. 356. — Eulenburg, B. kl. W. 1884, Nr. 7. — Eug. Fraenkel, Ebenda 1884, Nr. 15, p. 235. — H. Moraht & C. Wischin, Ztschr. f. anorg. Chem. Bd. 3, 1893, p. 153 (rein chemisch). — Rich. Barlow, Ueber Reduktion der Osmiumsäure durch das Pigment der menschl. Haut. Bibliotheca medica D, II, 1895 (mit farb. Doppeltafel). — Poll, Osmiumsäure in der Mikroskopie; Encykl. d. mikroskop. Technik (Wien 1903), p. 1044—1064 (mit ungemein reichhaltiger Lit.).

9. Die Borsäure und deren Salze.

Während Chromsäure und Osmiumsäure starke Aetzmittel sind, gilt dies von der Borsäure ganz und gar nicht. Sie wirkt in einmaliger Dose, in welcher jene töten würden, nur sehr schwach giftig. Das Hauptinteresse für uns hier haben subakute und chronische Vergiftungen.

Aet. Das Bor findet sich in der Natur nur in Verbindung mit Sauerstoff in Form von Borsäure, $B(OH)_3$, und von Boraten, wie Boracit, Tinkal, Borokalcit etc., in vulkanischen Gegenden und in Kalisalzlagern. Beide Arten des Vorkommens erklären sich aus der Flüchtigkeit und Wasserlöslichkeit der Borverbindungen. Damit hängt es auch zusammen, dass das Meerwasser Bor enthält, und zwar im Kubikmeter 0,2 g B. Aus verwitterten Gesteinen gelangt es in die Erde und von dieser aus in viele Pflanzen, wie z. B. in den Weinstock und in den Traubensaft, in die Hopfenpflanze und ins Bier, in die meisten Obstarten etc. Trotzdem ist noch nie eine Erkrankung von Menschen oder Tieren durch borhaltige Pflanzenkost beobachtet. Trotzdem in den toskanischen Fumarolen, d. h. heissen aus Erdspalten strömenden Gasen, Borsäure reichlich enthalten ist (neben H_2O, CO_2, NH_3 und H_2S), kommen dort keine Borsäurevergiftungen durch Einatmen vor. Trotzdem das Mineral Sassolin auf der Insel Volcano aus Borsäure besteht, ist auch dort von Vergiftungen dadurch nicht die Rede. Solche kommen vielmehr so gut wie ausschliesslich durch den Gebrauch der Borsäure und des Borax als Arzneimittel und als Fleischkonservierungsmittel vor. Darum müssen wir gerade über diese beiden Substanzen etwas genauer reden. Kalt gesättigte Borsäurelösungen in Wasser sind 3—4%ig, heiss gesättigte aber über 33%ig. Auch in Glycerin und in Alkohol ist unsere Säure löslich; in den Dämpfen der alkoholischen Lösung ist sie als Borsäureäther enthalten. Beim Erhitzen der gewöhnlichen dreibasischen Borsäure entsteht die einbasische Metaborsäure, $BO(OH)$. Ob die Metaborsäure giftiger ist als die Orthoborsäure, ist unbekannt. Normale Salze beider Säuren sind auch nicht bekannt; vielmehr leiten sich die meisten Borsalze von der Tetraborsäure, $H_2B_4O_7$, ab, so z. B. der Borax, $Na_2B_4O_7$, welcher von Aerzten oft noch als Natrium biboracicum bezeichnet wird. Durch Erhitzen von 92 Teilen Glycerin mit 62 Teilen Borsäure entsteht das therapeutisch viel benutzte Boroglycerid, $C_3H_5 . BO_3$. Durch Mischen von Borax und Weinstein entsteht der als Diureticum viel benutzte Tartarus boraxatus. Von borsäurehaltigen Präparaten des Handels nenne ich Natrium chloroborosum, Barmenit, Aseptin.

Wirk. Zunächst handelt es sich um Irritation der ersten Wege, Herabsetzung der Ernährung, Nierenreizung und Hautausschläge, denen aber sehr bald Cerebralerscheinungen und Blutungen, deren Genese noch dunkel ist, folgen können.

Sympt. Vigier, Laborde, Rondeau, Polli, Artimini etc. haben schon vor Jahrzehnten behauptet, dass Menschen pro Tag 3—4 g borsaures Natron, ja sogar freie Borsäure wochenlang vertragen, ohne zu erkranken. Ich bezweifelte die Allgemeingültigkeit dieser Angabe bereits

bei der ersten Auflage dieses Buches, da schon damals Versuche z. B. von Schlenker und Forster vorlagen, wonach diese Dosen schon nach wenigen Tagen den Menschen, wie auch die Versuchstiere anormal machen. Mattern konstatierte schon nach 2 g, welche in 50 ccm Wasser gelöst genommen wurden, heftige Magenschmerzen und Diarrhöe. In einem von Schwyzer beschriebenen Falle wirkten 15 g bei einem 60jährigen Manne tödlich. Kaninchen und Hunde erkrankten bei täglicher Darreichung von 0,5—2,0 g der Säure am dritten Tage unter Diarrhöe, Speichelfluss, Abmagerung. Forster und Schlenker hatten weiter schon damals durch Stoffwechselversuche am Menschen dargethan, dass der Genuss von täglich 0,5—3,0 g Borsäure die Resorptionsfähigkeit des Darmkanals beeinträchtigt und eine Desquamation von Epithelien sowie Absonderung von viel Darmschleim veranlasst. Liebreich hatte sich, ohne seine Versuche zu veröffentlichen, schon damals für die Unschädlichkeit solcher Dosen, 1896 jedoch auch in umgekehrtem Sinne ausgesprochen. Jetzt liegen seine Versuche in extenso vor. L. hält auf Grund derselben den Zusatz von Borsäure und Borax zu Nahrungsmitteln und insonderheit zu Hackfleisch für unbedenklich, wie dieser denn auch in England auf Grund der Untersuchungen einer besonderen Kommission gestattet ist. Lebbin und Gerlach teilen bis zum gewissen Grade diese Ansicht, während Santesson, Kionka, Kister, Heffter, Sonntag etc. und namentlich Rost auf Grund eingehender Versuchsreihen betreffs der Wirkung auf den Hund und den Menschen von neuem folgendes bewiesen haben. Unsere zwei Substanzen machen oft schon in kleinen Dosen Reizung des Magendarmkanales, sich äussernd in Erbrechen, Diarrhöe, mangelhafter Ausnutzung der Nahrung, Abmagerung. Auf das Auftreten von Hautausschlägen, wie Ekzem, Petechien, Erytheme, Oedeme etc. weisen wie früher Féré, so jetzt Rost, R. Boehm und Merkel hin. Gowers behauptete sogar, dass der Borax Psoriasis veranlassen könne. Ausfall der Haare ist wiederholt beobachtet. Das Gift verhält sich organodepositorisch, d. h. ein Teil davon wird aufgespeichert und nur langsam durch Speicheldrüsen, Magenschleimhaut, Milchdrüsen, namentlich aber durch die Nieren aus dem Blute ausgeschieden. Nephritis kann dabei vorkommen. Auch Sehstörungen sind beobachtet. Mit Rücksicht auf diese Ergebnisse müssen wir uns freuen, dass in Deutschland die Benutzung von Borsäure und Borax zur Fleischkonservierung gänzlich untersagt ist. Dieses Verbot erlangte durch Bundesratsbeschluss und Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 18. Februar 1902 (Reichsgesetzblatt 1902, S. 48) Gesetzeskraft. Es bildet eine Ergänzung zu § 21 des Fleischbeschaugesetzes. Alles bisher Gesagte gilt für kleine wiederholt gegebene Dosen. Bei einmaliger Einführung wesentlich grösserer Dosen wurden noch andere Erscheinungen wahrgenommen. Nach Ausspülung des Magens oder der Blase mit Borsäurelösungen sowie nach Subkutaninjektion derselben wurden schon mehrfach neben Erbrechen Muskelparesen, Herzschwäche, Purpuraexanthem der Haut, Blasenblutung, ja selbst der Tod beobachtet. Auch äusserliche Anwendung zum Wundverband wirkte mehrmals giftig.

Sekt. Befriedigende Befunde liegen für den Menschen nicht vor. In dem schon oben erwähnten Falle von Schwyzer, in welchem 15 g

unter Anurie, Diarrhöe, Kolik und Kollaps zum Tode führten, ergab die Sektion eine akute Degeneration der Leber und Nieren und leichte Reizung des Magendarmkanales. Bei mikroskopischer Untersuchung ergab sich in der Niere ein die gewundenen Harnkanälchen füllendes Netzwerk von koaguliertem Eiweiss; die Epithelien gingen ohne scharfe Grenze in diese Eiweissmassen über; die Kerne färbten sich schlecht oder gar nicht; in vielen gewundenen und geraden Kanälchen epitheliale Cylinder. Bei Tieren findet man nach grossen Dosen der Säure typische Gastroenteritis. Santesson sah ferner Fettdegeneration der Leber und des Herzens und Nephritis eintreten.

Ther. Schleunige Entfernung der letzten Reste des Giftes aus Magen, Blase und Wunde ist das einzige, was wir zu thun vermögen. Gegen die Wirkungen der bereits resorbierten Borsäure kann man mit der in Bd. I, S. 71 besprochenen Organismuswaschung vielleicht erfolgreich vorgehen, indem dadurch die durch Harn und Speichel erfolgende Ausscheidung sehr gesteigert wird.

Nachw. Zunächst ist nicht ausser acht zu lassen, dass auch in Gegenden, wo keine Borlager in der Erde vorhanden sind, doch in den oben genannten Pflanzen, sowie in vielen anderen uns hier weniger interessierenden Bor spurweise enthalten ist. Der höchste Gehalt an Bor wurde von Hotter in Aepfeln und Birnen, welche in Schotterboden des Grazer Thales gewachsen waren, gefunden, nämlich in 100 g Trockensubstanz 11,4—12,0 mg Borsäure. In einem Liter Kirsch- und Orangensaft fand A. Hedebrand 4 mg, in einem Liter Zitronensaft sogar 6 mg. Auf wasserfreie Substanz berechnet, ergiebt dies recht hohe Werte. Von tierischen Organen, in welchen verfütterter Borax wiedergefunden wurde, nenne ich nach Pouchets Versuchen an Hunden Leber, Galle, Niere, Blut, Lungen, nach Harnier die Milch, nach Rost bei subkutaner Einführung die Magendarmschleimhaut. Die Angabe von Jay, dass der normale Harn des Menschen und der Pflanzenfresser stets Bor enthalte, ist irrig. — Nicht unwichtig ist schliesslich, dass Borsäure sich z. B. mit Zuckerarten in eigenartiger Weise chemisch umsetzt und deren polariskopische Eigenschaften ändert; Glycerin mit Borax gemischt nimmt saure Reaktion an. — Nun zum Gange der Analyse. Natürlich müssen die organischen Substanzen erst zerstört werden, und zwar wegen der Flüchtigkeit der Borsäure mit Wasserdämpfen, Alkoholdämpfen und Chloriden am besten auf trockenem Wege durch Verbrennen mittels Soda und Salpeter. Hedebrand mischt 30 g der zu prüfenden Substanz mit 5 ccm 10%iger Kalciumacetatlösung, trocknet und verascht. Reaktionen: 1. Die mit konz. H_2SO_4 und mit Alkohol übergossene Asche, in welcher kein Kupfer enthalten sein darf, brennt beim Anzünden mit grüner Flamme. 2. Kurkumapapier in ClH-haltige Borsäurelösung getaucht und getrocknet, färbt sich rotbraun und wird beim Befeuchten mit KOH schwarzblau. 3. Quecksilberchlorid färbt sich rot. 4. Quecksilberoxydulnitrat färbt sich gelb. 5. Silbernitrat giebt einen käsigen weissen Niederschlag. 6. Kalcium-, Baryum- und Bleisalze werden weiss gefällt, lösen sich aber im Ueberschuss der Borsäure. 7. Auch auf spektroskopischem Wege hat man den Nachw. der Bors. erbracht, falls keine Alkalien vorhanden sind. Diese verdecken nämlich die charakteristische Linie.

Die quantitative Bestimmung der Bors. kann auf die von Gooch 1887 gefundene Flüchtigkeit aus schwefelsaurer Methylalkohollösung gegründet werden. Dies hat zuerst Rosenbladt (1887) getan. Später ist diese Methode z. B. von Moissan, von Jay & Dupasquier, von Gooch & Jones modifiziert worden. Hedebrand bestimmt die Säure in der salzsauren Lösung der Asche (nach Entfernung des Eisens mittels NaOH) kolorimetrisch mit Hilfe von 1%iger Kurkuminlösung. Andere titrimetrische Bestimmungsmethoden stammen von Alf. Stock und von Copaux. Beermann (unter Hilger) fand die massanalytischen Bestimmungsmethoden der Borsäure unbrauchbar. Partheil & Rose benutzen zum qualitativen und quantitativen Nachw. der Bors. das Ausschüttelverfahren mittels Aether, Essigäther oder Chloroform.

Lit. Homberg, Mém. de l'Acad. d. sc. de Paris 1702, p. 33 (Empfehlung der Säure als Sedativum und Antispasmodicum). — Mitscherlich, De acidi boracici effectu in animalibus observatio. Berolini 1847 (4,0 per os sind die letale Dose pro Kaninchen; Gastroenteritis). — L. Binswanger, Pharmakol. Würdigung der Bors., des Borax und anderer borsaurer Verbindungen in ihrer Einwirkung auf den ges. u. kr. tierischen Org. Preisschrift des Jahres 1846. München 1847 (Vers. an sich u. Pat.; 3mal 4,0 pro 12 St. macht Uebelkeit u. Erbrechen). — Gahn, cit. bei Husemann, Handb. d. ges. Arzneimittellehre. Berlin 1874 (Bors. empfiehlt sich zur Fleischkonservierung). — Nyström, Ebenda (Bors. wirkt bakterienwidrig). — Sundevall, Ebenda (Bors. empfiehlt sich zum Aufbewahren von Leichenteilen). — Ld. Buchholz, Arch. exp. P. Bd. 4, 1875, p. 1 (Bors. hindert in 0,75%iger Lösung Bakterienentwickelung). — J. Lister, The Lancet 1875, Nr. 12, 21 u. 23 (Bors. als Verbandmittel bei Prurigo, Ekzem etc.). — L. Cane, Ebenda 1876, p. 734 (Bors. gegen parasitäre Hautkrankheiten). — Artimini & Polli, Annali di chim. appl. alla med. 1877; Gaz. chim. ital. 1877, p. 254 (8 Pers. erhielten 23 Tage lang täglich 4,0 Bors. in Milch, ohne zu erkranken). — Werthheimer, Ztschr. f. vergl. Path. Bd. 2, 1878, p. 208 (Empfehlung gegen Rachendiphtherie). — Mayer, Renk, Seiz, v. Ziemssen, Ebenda (Empfehlung gegen Lues, Blennorrhöe und zum Wundverband). — E. de Cyon, Compt. rend. 87, 1878, p. 845 (Borax soll den Eiweissansatz begünstigen). — M. Gruber, Ztschr. f. Biol. Bd. 16, 1880, p. 198 (unter Boraxgebrauch nimmt der Eiweisszerfall zu). — S. Molodenkow, Wratsch 1881, Nr. 31; St. Petersb. m. W. 1881, p. 361 (2 letale Fälle). — J. Neumann, Arch. exp. P. Bd. 14, 1881, p. 149 (Vers. an Hunden, Kaninchen, Ferkeln, Pferden, Hühnern berechtigen ihn, die Bors. als sehr mildes Mittel zu empfehlen; nur sehr grosse Dosen machen Gastroenteritis und Lähmungen). — W. R. Gowers, The Lancet 1881, II, p. 546 (Psoriasis nach Boraxgebrauch). — Brouardel, Intox. par produits journellement absorbés à petite dose. IV. Congr. intern. d'Hyg. et de Démogr. Genève 1882, II, p. 352. — Ragnar Bruzelius, Hygiea 44, 1882, p. 548 (Bors.-Verg.). — Ch. A. Cameron, Dublin Journ. 74, 1882, p. 386 (Tod einer Kuh durch Borax). — Sondén, Hygiea 44, 1882, p. 37 (Urticaria). — Warfvinge, Ebenda 45, 1883, p. 10 (Bors.-Verg.). — G. H. Schlenker, Ueber die Verwendbarkeit der Bors. zur Konservierung von Nahrungsmitteln. Diss. München 1883. — Vigier, Compt. rend. de la soc. biol. 1883, p. 44 (er ertrug 2—3,5 g innerlich). — Laborde, Rondeau, Pharm. Centralhalle 1883, Nr. 17, p. 198 (Hunde werden bei 12 g Borax pro Tag fett; beim Menschen steigern 3,5 g den Appetit; im Harn u. Kot spektroskopisch nachweisbar). — Heinzerling, Die Konservierung der Nahrungsmittel. Halle 1884, p. 89. — Rosenthal, Virch. Jbt. 1884, Bd. 1, p. 358 (4—6 g machen Uebelkeit, 12—15 g unangenehmes Gefühl im Magen). — J. Forster, Arch. f. Hyg. Bd. 2, 1884, p. 75 und Chem. Ber. Jg. 16, 1883, p. 1754 (mit Schlenker findet er eine Schädigung der Eiweissausnutzung bei Menschen schon bei 0,5 Bors. täglich). — R. Virchow, B. kl. W. 1884, Nr. 1 (er nahm eine „starke“ Dose Borax ohne Schaden). — Rich. Hogner, Eira 8, 1884, p. 389; Schm. Jb. Bd. 202, p. 237 (2 Todesfälle). — F. Artimini, Sull. azione dell' acido borico nelle economia animale etc. Milano 1885. — Liebreich, B. kl. W. 1887, Nr. 33, p. 605 (L. empfiehlt das norwegische Fischkonservierungsverfahren mittels Bors. unter Druck). — O. Wildner, Zur therap. Verwendbarkeit der Bors. Diss. Würzburg 1887 (Bors. ist ungefährlich und eignet sich zur Behandlung vieler Krankheiten, namentlich aber bei Verbrennungen). — E. Gaucher, Gaz. hebd. 35, 1888, Nr. 7 (wie Wildner). — G. T. Walch, New York med. Rec. 1888, p. 531 (Bors.-Verg.). — Mattern, Siebente Vers. d. bayr. Vertr. d. angew. Chemie 1888, p. 36 (2 g in 4%iger Lösung machten bei ihm heftige Magenschmerzen u. leichte Diarrhöe). — Rovighi, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. 16, 1891, p. 20 (er sah bei Patienten nach Einführung sehr grosser Mengen von Bors. in den Mastdarm Erbrechen und andere Vergiftungserscheinungen). — Lemoine, Gaz. méd. de Paris 1890, Nr. 18, p. 205 (Bors.-Verg.). — R. H. Chittenden, Gaz. de Diététique et d'Hyg. Febr. 1893 (Einfl. des Borax u. der Bors. auf die Verdauung). — Féré, Semaine méd. 1894, nov. (genaue Beschreibung der beim Borismus auftretenden Hauterscheinungen). — Schwyzer, New Yorker med. Monschr. 1895, Nr. 8. — O. Liebreich, Encyklop. d. Ther. Bd. 1, 1896, p. 464 (Bors. ist recht giftig!). — H. Jay, Ann. d'Hyg. 37, 1897, p. 493 (die Hauptmenge der Bors. wird nach 11—18 Stunden mit dem Harn entleert). — C. Rasch, Hospitalstidende 1897, p. 709 (nach innerlichem Gebrauch von Bors. Dermatitis und später Neuritis optica von 7tägiger Dauer). — H. Chittenden & W. J. Gies, Americ. Journ. of Phys. 1898, vol. 1, p. 1 (Stoffwechsel-

versuche). — F. Keppler, Pharm. Centr.-Halle 1899, p. 17 (Einw. auf Pepsin u. Trypsin) — C. G. Santesson, Skand. Arch. f. Phys. Bd. **10**, 1899, p. 191 (Sektionsbefunde von verg. Kaninchen). — O. Liebreich, Vj. f. ger. Med. [3. F.] Bd. **19**, 1900, p. 83 (mit farb. Tafeln der Veränderung des Magendarmkanals nach Borsäure, Borax, Soda und Salpeter). Als Manuskript ist diese Arbeit schon 1899 gedruckt. Sie wird meist citiert als „erstes Gutachten". — J. Jam. Evans, Brit. med. Journ. 1899, 28 jan., p. 209 (nach innerer Darreichung Ausfall der Haare, Brechen der Nägel; vorher Erythem u. Dermatitis). — Sophie Grumpelt, Ebenda 1899, 7 jan., p. 17 (Verg. durch Klystiere mit 1%iger Borsäurelösung mehrmals). — R. B. Wild, The Lancet 1899, 7 jan. (nach 3mal täglich 2 g innerlich wurde mehrmals starke Dermatitis beobachtet). — Handford, Brit. med. Journ. 1900, 24 nov. (nach Magenausspülung mit Borsäurelösung 1 : 60, ja selbst 1 : 200 Erythem und Hautjucken). — P. J. de Bruïne Ploos van Amstel, Nederl. Tijds. voor Geneesk. 1900, Nr. 1 (Tod eines Epileptikers nach Boraxbehandlung unter Urämie; im vorher entleerten Harne Eiweiss, rote u. weisse Blutkörperchen, sowie reichlich Borsäure). — L. J. J. Muskens, Ebenda Nr. 2 (Empfehlung der Boraxbehandlung der Epilepsie mit Dosen von 0,3—0,6 g 3mal täglich). — Rinehart, Ther. Gaz. 1901, Nr. 10 (2 Fälle von Bors.-Verg. nach Blasenspülung; Erythem u. vesikulöser Ausschlag). — Cortonnell Solès, Bullet. gén. de Thér. 1901, p. 478 (nach 10 g Bors. keine Wirkung, nach 30 g nur heftige Durchfälle). — J. Kister, Ztschr. f. Hyg. Bd. **37**, 1901, p. 225 (Bors. machte in Experimenten an Menschen Durchfall, Brechreiz und Albuminurie schon nach kleinen Dosen). — Roese, Ztschr. f. Hyg. Bd. **36**, 1901, p. 161 (2%ige Borsäure- und 4%ige Boraxlösungen schädigen die Mundschleimhaut). — Fr. Hofmann, D. m. W. 1902, p. 832 (Bekämpfung der Liebreichschen Ansicht; bei Fröschen macht die Säure Hautnekrose). — Lebbin, Med. Woche 1902, Nr. 38, p. 409 (Verteidigung der Liebreichschen Ansicht). — E. Harnack, D. m. W. 1902, p. 887 (H. ist für das Verbot der Bors.). — R. Boehm, M. m. W. 1902, p. 2049 (da die schädliche Wirkung der Bors. erwiesen ist, ist sie als Fleischzusatz zu verbieten). — H. Meyer, Hyg. Rundschau Bd. **12**, 1902, p. 1233. — V. Gerlach, Zur Borsäurefrage; eine Kritik der Arbeit des Reg.-Rat Rost. Nürnberg 1902. — A. Heffter, Ueber den Einfluss der Bors. auf die Ausnutzung der Nahrung. Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **19**, 1902, p. 97 (die Ausnutzung der Nahrung wird geschädigt). — Rubner, Ueber die Wirkung der Bors. auf den Stoffwechsel des Menschen. Hyg. Rundschau Bd. **12**, 1902, p. 161; Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **19**, 1902, p. 70. — G. Sonntag, Ueber die quantitative Untersuchung des Ablaufs der Borsäureausscheidung aus dem menschlichen Körper. Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **19**, 1902, p. 110 (die Hauptmenge geht rasch weg, der Rest recht langsam). — A. Weitzel, Ueber die Labgerinnung der Kuhmilch unter dem Einflusse von Borpräparaten und anderen chem. Stoffen. Ebenda Bd. **19**, 1902, p. 126 (Borax hemmt die Milchgerinnung stark). — E. Rost, Ueber die Wirkungen der Borsäure und des Borax auf den tierischen und menschlichen Körper mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verwendung zum Konservieren von Nahrungsmitteln. Mit 3 Tafeln. Ebenda Bd. **19**, 1902, p. 1. — Derselbe, Zur pharm. Beurteilung der Borsäure unter besonderer Berücksichtigung ihrer Ausscheidung. Verhdl. der Physiol. Ges. zu Berlin Jg. 1902—03, 22. Febr. 1903, p. 35. — Derselbe, Sind Borsäure und Borax wirkungs- und gefahrlos für den Organismus? D. m. W. 1903, Nr. 7—8. — Derselbe, Bors. als Konservierungsmittel; Beiträge zur Beurteilung der Angriffe gegen das Verbot der Verwendung von Bors. u. deren Salzen bei der Zubereitung von Fleisch. Berlin 1903. — O. Liebreich, Vortrag in der phys. Gesellschaft zu Berlin am 19. Dez. 1902 (mit Diskussion). — Derselbe, Zweites Gutachten über die Wirkung der Bors. u. des Borax. Berlin 1902. — Derselbe, Nachtrag zum zweiten Gutachten. Berlin 1902. — Derselbe, Zweiter Nachtrag dazu. Berlin 1902. — Derselbe, Ueber die Wirk. der Bors. u. des Borax. Berlin 1903 (mit 5 Tafeln; mit den vorigen Schriften z. T. identisch). — Bericht über die allgem. Versammlung von Interessenten behufs Besprechung der Bundesratsverordnung vom 18. Febr. 1902, abgehalten im Kaiserhof am 9. Mai 1902. Berlin 1902. — W. Dosquet-Manasse, B. kl. W. 1902, Nr. 50 (Missbrauch der Bors.). — Cloëtta, Inn. Cbl. 1903, Nr. 45, p. 1119 (3 Fälle von Verg. durch Klysmata). — Merkel, M. m. W. 1903, p. 100 (7 Fälle von leichter Verg.). — Wiley, Ap.-Ztg. 1903, Nr. 63, p. 544 (Massenversuche, welche die Schädlichkeit boraxhaltiger Nahrung beweisen). — A. Loewy, Verhdl. der phys. Ges. zu Berlin Jg. 1902—03, p. 45 (die Wirkungen des Borax auf den Stoffwechsel des Hundes sind inkonstant). — H. Kionka, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1903, Nr. 4 u. 8.

Aus der Lit. chemischen Inhaltes, welche aber doch toxikol. Interesse hat, nenne ich die folgenden zum Teil schon oben genannten Arbeiten. Vigier, Compt. rend. de la Soc. de Biol. [7] **5**, 1883, p. 44; Pharm. Centr.-Halle 1883, Nr. 17, p. 198 (spektrosk. Nachw. in Speichel u. Harn). — Gooch, Chem.-Ztg. Jg. **11**, 1887, Rep. p. 23 (Verh. der Bors. zu Methylalkohol). — Rosenbladt, Ztschr. f. anal. Chem. Bd. **26**, 1887, p. 21 (Dest. mit H_2SO_4 u. Methylalkohol). — P. Soltsien, Pharm.-Ztg. 1888, Nr. 42 (Eisen u. Zirkon stören die Bors.-Bestimmung in Nahrungsmitteln). — G. Baumert, Chem. Ber. Jg. **21**, 1888, p. 3290 (Bors. in Weinen). — Jorissen, Renard, Bull. Ass. Belge de Chim. **4**, 1890, p. 21 (Bors. auch in belgischen Weinen). — Brand, Ztschr. f. d. ges. Brauwesen 1892, p. 424; Chem. Cbl. 1893, p. 184 (Bors. im Hopfen u. im Bier). — A. K. Reischle, Z. f. anorg. Chem. Bd. **4**, 1893, p. 111 (die beste quant. Best. ist die der Verflüchtigung als Fluorborammonium). — Ed. Donath, Chem.-Ztg. 1893, p. 1826 (Glycerin und Zuckerarten verhalten sich gegen Borax sehr eigenartig; Jehn hat dies bereits 1887 und 1888 beschrieben). — H. Moissan, Compt. rend. **116**, 1893, p. 1087; Bull. de la Soc. Chim. [3 sér.] **11—12**, 1894, p. 955 (quant. Best., gegründet auf die Entdeckung von Gooch). — A. Villiers & M. Fayolle, Journ. de Pharm. et de Chim. [6 sér.] **2**, 1895, p. 241 (0,1 mg Bors. ist durch die Flammenreaktion noch nachweisbar). — Jay & Dupasquier, Compt. rend. **121**, 1895, p. 260 (quant. Best. mit dem Verfahren von Gooch). — Hotter, Ztschr. f. Nahrungsm. 1895, 1 (quant. Angaben für Bors. in Obst). — Bellocq, Rev. internat. d. falsif. **9**, 1896, p. 119 (Ausschütteln der Bors. mit Aether). — Schneider, Chem.-Ztg. 1896, Nr. 83, p. 822 (Dest. mit Alkohol). — Jay, Ann. d'hyg. publ. [3] **37**, 1897, p. 493 (Nachw. von Bors. im normalen Harn vom Menschen und von Pflanzenfressern). — Copaux, Compt. rend. **127**, 1898, p. 756 (Titration bei Anwesenheit von Helianthin). — Beermann, Ueber die quant. Bestimmungsmethoden der Bors. Diss. Erlangen 1898 (unter Hilger). — F. A. Gooch & L. Cl. Jones, Americ. Journ. of sc. **7**, 1899; Chem. News 1899, 79, 99, 111 (genaue Angaben über das quant. Destillationsverfahren). — Rost, Arch. f. Physiol. Jg. 1899, Suppl. p. 568 (Ausscheidung durch die Magenschleimhaut). — Alfr. Stock, Compt. rend. **130**, 1900, p. 516 (volum. Bestimmung). — Jul. Wolff, Ebenda **130**, 1900, p. 1128 (Titrationsmethode mit neuem Indikator). — H. Borntraeger, Ztschr. f. anal. Chem. Bd. **39**, 1900, p. 92 (Einzelheiten über die Flammenreaktion). — Ed. Polenske, Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **17**, 1900, p. 564 (das Titrationsverfahren ist brauchbar). — A. Partheil & J. A. Rose, Chem. Ber. Jg. **34**, 1901, p. 3611 (Auskochen mit Aether in einem modif. Soxhletapparat). — Dieselben, Chem. Cbl. 1902, Bd. **2**, p. 1286 (Patent auf ein Ausschüttelverfahren). — Carnielli, Gaz. chim. ital. **31**, 1901, I, p. 544 (spektrosk. Nachw.). — F. Murano, Ebenda **32**, 1902, I, p. 173 (schon 0,002 mg sind spektrosk. nachweisbar). — Pouchet, Expériences sur l'action du Borax dans l'alimentation. Enthalten in Brouardel, Les empoisonnements criminels et accidentels. Paris 1902. — A. Hedebrand, Ap.-Ztg. 1902, Nr. 65 (Bestimmung in Vegetabilien, kolorimetrisch). — G. Sonntag, Ueber die quantitative Untersuchung des Ablaufs der Bors.-Ausscheidung aus dem menschl. Körper. Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt Bd. **19**, 1902, p. 110 (mit genauer Beschreibung der Jayschen Methode). — F. Mylius & A. Meusser, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 397 (Best. der Bors. als Phosphat).

10. Die Kieselsäure und deren Salze.

Vork. Die Kiesels., SiO_2, ist ihrer Struktur nach Siliciumdioxyd. Da dieses ein Anhydrid ist, so kann man es auch als Kieselsäureanhydrid bezeichnen. Die in der Natur als Mineral ungemein verbreitete Form der Kiesels. nennt man Kieselerde. Ihre ebenfalls als Mineralien sehr verbreiteten Salze heissen Silikate. Alle Gesteine, in welchen der Kalk nicht den Hauptbestandteil ausmacht, bestehen grösstenteils aus Kieselerde oder Silikaten. Krystallisierte Kieselerde findet sich z. B. im Bergkrystall, Quarz und Sandstein; von Silikatmineralien nenne ich z. B. Feldspat, Hornblende, Granat, Granit und Thonschiefer. Kiesels. ist ein Bestandteil

aller Mineralquellen, besonders in vulkanischen Gegenden. Der Geysir von Island z. B. ist so reich daran, dass sich an seiner Ausflussöffnung beträchtliche Inkrustationen von Kieselsinter ansetzen. Auch im Pflanzenreich sind Kieselsäure und Silikate verbreitet. Die Asche z. B. der Eiche enthält 15,3% Kiesels., die der Belladonna 26,0%, die der Sassaparille 32,5%. Die Asche der Grashalme, Schachtelhalme und des spanischen Rohres (Calamus Rotang) ist noch viel reicher daran. Die des Roggenstrohs enthält 49,3% unserer Säure und die des spanischen Rohres besteht geradezu aus einem Kalcium-Magnesiumsilikate. Auch in sehr niedrig stehenden Pflanzen finden wir Kiesels. So umgeben sich die zu den Algen gehörigen Diatomeen geradezu mit einem Panzer aus Kiesels.; solche Algen finden sich z. B. im Plankton und ihre Ueberreste im Seeschlamm. Auch die grossen Kieselgurlager bei Berlin und in der Lüneburger Heide sind solche Kieselsäurepanzer vorweltlicher Diatomeen. Dieser Kieselgur enthält daher 87% Kieselerde und zwar wahrscheinlich in Form von Polykieselsäuren. Früher bezeichnete man den Kieselgur auch als Bergmehl oder Infusorienerde. In Schweden wandern nach einer bis jetzt unwidersprochenen Angabe von Berzelius alljährlich hunderte von Wagenladungen dieser Substanz in die Brotbäckereien als Zusatz zum Landbrot. Bei uns ist diese Sitte nur im 30jährigen Kriege aus Not üblich gewesen. Aber nicht nur durch den Genuss solchen Brotes, sondern mit aller Pflanzennahrung gelangt die Kiesels. in den Körper der höheren Tiere und des Menschen, der daher immer Kiesels. enthält. Die Seetiere sollen sie nach Murray & Irvine als Aluminiumsilikat aufnehmen. Bei den Warmblütern wird sie als solche vom Darm aus resorbiert und durchwandert sämtliche Gewebe. Geringe Mengen lassen sich daher in allen Organen nachweisen, und auch im Blute aller Tiere kreist Kiesels. In den Harn der Pflanzenfresser geht sie in erheblicher Menge über, ja sie bildet bei Schafen zuweilen Blasensteine; auch in Blasen-, Nieren- und Gallensteinen von Menschen hat man Spuren von Kiesels. gefunden. Von ganz besonderer Bedeutung scheint die Kiesels. jedoch für die Entwickelung der Haare und namentlich für die der Federn zu sein, deren Asche stets reich daran ist. Nach Hammarsten enthält die Asche der Federn der Körnerfresser bis 40% Kiesels. Nach Drechsel findet sich unsere Säure in den Federn in Form einer organischen und zwar esterartigen Verbindung. Nach Kunkel beträgt der Kieselsäuregehalt der menschlichen Haare ziemlich konstant 0,1% des Gewichtes frischer Haare. Im frühesten Alter ist etwas weniger Kiesels. vorhanden. Braune Haare sind besonders reich an Kiesels. Ziemlich erschöpfend behandelt Fr. Kall diesen Gegenstand. Seine Arbeit ergiebt erstens, dass die Kiesels., da sie in den Haaren der Neugeborenen schon enthalten ist, durch das Blut der Mutter schon im intrauterinen Leben dem Kinde zugeführt wird; die Arbeit ergiebt weiter, dass mit der Ausbildung des Individuums der Kieselsäuregehalt der Haare prozentisch reicher wird; die Arbeit ergiebt drittens die schon erwähnte Thatsache, dass der Kieselsäuregehalt mit der Haarfarbe variiert und dass er in braunem Haar besonders gross ist. Dass die Krystalllinse des Auges SiO_2 enthält, hat kürzlich Hg. Schulz bewiesen. Nach seinen sehr eingehenden Untersuchungen ist die Kieselsäure ein

Begleiter des Bindegewebes aller Organe, findet sich aber wahrscheinlich auch im Epithel regelmässig. Auch im Pankreas sind relativ grosse Mengen von Kiesels. aufgefunden worden, so dass man die Vermutung ausgesprochen hat, die Kiesels. sei in ihm ebenso aufgestapelt für das Bedürfnis des ganzen Körpers, wie das Eisen in der Leber und das Jod in der Schilddrüse. Kall hat sich auch mit diesem Gegenstande befasst, indem er das Pankreas einer Reihe von Tieren und Menschen auf seinen Kieselsäuregehalt untersuchte und ihn in der That relativ gross fand. Um den Embryonen in der Vogelwelt schon das zum Aufbau der Federn notwendige Kieselsäurematerial zur Verfügung zu stellen, findet sich Kiesels. schon im Ei und zwar sowohl im Eigelb wie auch im Eiweiss und ausserdem auch in der Eierschale. Hammarsten bemisst die Menge der Kiesels. der Asche des Eidotters auf 0,5—1,4, die des Eiweisses auf 0,28—2,04 Teile. Die Kieselschwämme sind ungemein reich an nadelförmig krystallisierter Kiesels. Nachgewiesen ist die Kiesels. weiter noch in den Schuppen der Schmetterlinge, in den Stacheln der Igel, im Blute der Vögel und im Rindsblute. Dass man in den Exkrementen und im Harn von Schweinen, Kühen, Schafen und Pferden Kiesels. fand, ist bei diesen Tieren als Pflanzenfressern nicht überraschend. Weiter ist erwähnenswert, dass die Kiesels. als Kieselfluornatrium im Kalbshirn und in der Kuhmilch nachgewiesen wurde; auch in der Rindsgalle findet sie sich. Bei Patienten mit Ichthyosis und Pellagra will man sie in den Hautschuppen gefunden haben.

Wirk. Der Umstand, dass die Kiesels. in Form ihres Natriumsalzes mehrfach auch innerliche therapeutische Anwendung gefunden hat, hat die Pharmakologen schon vor drei Jahrzehnten veranlasst, sich mit den Wirkungen des Natrium silicicum, d. h. des Wasserglases zu beschäftigen. Nach Rabuteau & Papillon töten 1—2 g dieses Salzes, Hunden ins Blut eingespritzt, diese binnen 5—10 Tagen und die Sektion ergiebt fettige Degeneration der Nieren und Desquamation des Darmepithels. Picot äussert sich auf Grund eingehender Versuche mit innerlicher, subkutaner und intravenöser Anwendung folgendermassen: „Auf welchem Wege man die Kiesels. auch dem Organismus zuführen mag, immer ist sie eine energisch wirkende Substanz. Bei einer Dosis von 1,0 g tötet sie Kaninchen immer, denen man sie giebt. Die Haupterscheinungen, die sie hervorruft, ist die Neigung zur Asphyxie, als deren Ursache man die Zerstörung der roten Blutkörperchen ansehen darf. Sie erzeugt Fieber und, wenn sie durch die Verdauungswege eindringt, Diarrhöe." Löwenhaupt, welcher die von vielen französischen Autoren behauptete antiseptische Wirkung nachprüfte, fand, dass diese nur dem käuflichen Wasserglas zukommt, weil dieses Natriumhydroxyd enthält. Wie weit das zu Tierversuchen von Rabuteau & Papillon, sowie von Picot verwendete Präparat mit giftigen Stoffen verunreinigt war, wissen wir nicht. Jedenfalls dürfen wir aber annehmen, dass v. Vogl zu von ihm angestellten Versuchen ein reines Natrium silicicum verwendet hat. Da nun auch dieser schwerwiegende Autor noch in der neuesten Auflage seines Lehrbuches wieder angiebt, dass das kiesels. Natrium innerlich Magendarmentzündung mache und natürlich demgemäss auch bei subkutaner und intravenöser Einspritzung

giftig sei, schien an diesen Angaben nichts mehr zweifelhaft. Die Ueberlegung jedoch, dass die Pflanzenfresser alltäglich Kieselsäure in grossen Mengen aufnehmen, wirklich resorbieren und doch gesund bleiben, veranlasste mich, erst allein (1891), dann mit Alfr. Siegfried die Tierexperimente der früheren Autoren zu wiederholen. Dabei ergab sich, dass beispielsweise ein mittelgrosser Hund binnen 75 Tagen 37 g Natrium silicicum purissimum cristallisatum innerlich, ohne krank zu werden, vertrug. Ebenso vertrug ein Huhn binnen 69 Tagen 20 g desselben Präparates ohne Schaden. Subkutaneinspritzungen centigrammatischer Dosen wurden, abgesehen von lokalen Reizerscheinungen, von Kaninchen monatelang vertragen; der Harn blieb eiweissfrei. Zum Verständnis der Wirkung intravenöser Einspritzungen muss bemerkt werden, dass defibriniertes Blut recht verschiedener Tierarten bei Zusatz selbst verdünnter Lösungen unseres Salzes Agglutination, nur Katzenblut gleichzeitig Hämolyse zeigt. Da auch Blutserum, Milch und Hühnereiweisslösung bei Zusatz von kiesels. Natrium einen Niederschlag geben, kann uns die Agglutination der Blutkörperchen nicht wundern. Ebenso wird es dadurch verständlich, dass intravenöse Einspritzungen grösserer Dosen (50 mg pro kg Katze) tödlich wirken und dass sich bei der Sektion Gefässverlegungen und deren Folgen in verschiedenen Organen finden. Wesentlich kleinere Dosen wurden dagegen selbst bei mehrfacher Wiederholung ertragen. Hg. Schulz will bei langdauernder Darreichung von Kiesels. an Menschen allerlei Störungen haben eintreten sehen, nämlich Schwindel, Mattigkeit, Zittern, Furunkelbildung, Schweisse, Haarausfall, Darmstörungen, Tenesmus, Schwere in den Beinen, Gelenkschmerzen.

Kieselfluornatrium wird bei den Fluorverbindungen besprochen werden.

Nachw. Ich verweise auf die bei Siegfried sich findenden Angaben.

Lit. A. Rabuteau & F. Papillon, Compt. rend. 75, 1872, p. 1029. — Picot, Ebenda 76, 1873, p. 99. — Löwenhaupt, Die fäulnis- und gärungswidrige Wirkung des Natrium silicicum. Diss. Greifswald 1889. — F. G. Kohl, Anat. physiol. Untersuchungen der Kalksalze und der Kieselsäure in der Pflanze. Marburg 1889 (mit 8 Tafeln). — J Murray & R. Irvine, Proc. Roy. Soc. Edinb. 18, 1891, p. 229. — Kall, Die Kieselsäure in tierischen und menschlichen Organismen. Diss. Würzburg 1898. — E. Drechsel, Phys. Cbl. Bd. 11, 1898, p. 361. — Bernatzik-Vogl, Lehrb. d. Arzneimittellehre. Wien 1900, p. 393. — Hg. Schulz, Pflüg. Arch. Bd. 84, 1901, p. 67. — Alfr. Siegfried, Arch. intern. de Pharm. 9, 1901, p. 225. — Hg. Schulz, D. m. W. 1903, Nr. 38. — Joh. Bootz, Ueber die Wirkung der Kieselsäure. Diss. Greifswald 1903.

11. Oxalsäure und deren Derivate.

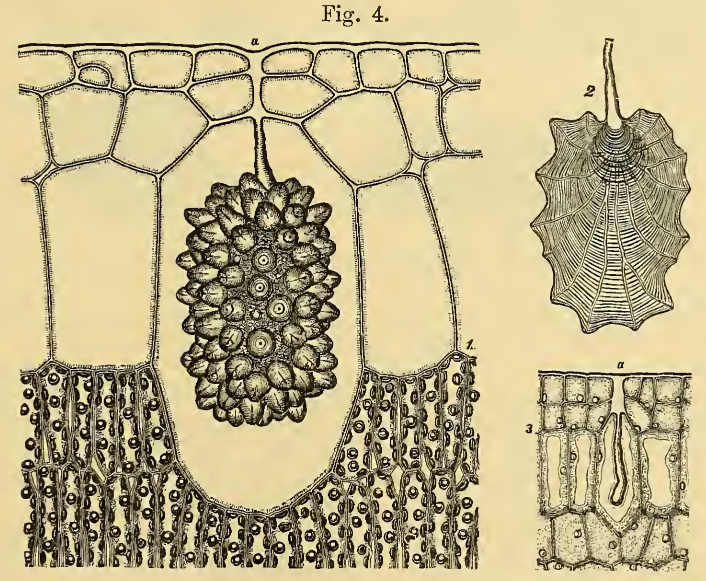
a) Akute Vergiftung.

Vork. und **Aet.** Die Oxalsäure, $C_2H_2O_4$, Acidum oxalicum, wurde früher auch als Zuckersäure und als Kleesäure bezeichnet. Für den Handel wird sie jetzt nicht mehr aus Zucker und nicht mehr aus Sauerklee, sondern aus Sägemehl (Cellulose) hergestellt und durch mehrfaches Abdampfen der wässerigen Lösung gereinigt, da sie sich dabei in Form feiner monokliner Prismen mit 2 Mol. Krystallwasser

abscheidet. Für die Toxikologie kommt ihr an Bedeutung ihr saures Kaliumsalz, C_2HKO_4, Kaliumhydroxalat, Kalium bioxalicum, oft auch als Kleesalz bezeichnet, gleich, so dass wir beide hier zusammenfassen können. Die freie Säure wird zum Färben, Bleichen, Verfertigen von blauer Tinte (aus Berlinerblau) und zum Scheuern von Messing und Kupfer gebraucht und gelangt namentlich zu letzterem Zweck auch in den Haushalt. Ebenso wird das saure Kaliumsalz in Haushaltungen zum Entfernen von Tintenflecken nicht selten benutzt. Jedes Dienstmädchen vermag sich beide Substanzen billig und leicht beim Drogisten zu verschaffen, wodurch zu Mord, Selbstmord und fahrlässigen Vergiftungen reichlicher Anlass geboten wird. Einen weiteren Anlass bietet die nicht seltene Bezeichnung des Kleesalzes als Bitterkleesalz, welches dann seinerseits wieder mit Bittersalz gar zu leicht verwechselt wird. Ebenso ist die freie Oxalsäure mehrfach mit Weinsäure verwechselt worden. Eine von mir früher bezweifelte, in den letzten Jahren aber sichergestellte Art der akuten Verg. kommt, wenn auch selten, durch reichlichen Genuss oxalathaltiger Pflanzen vor; zu chronischen Störungen führt dagegen oxalathaltige Pflanzenkost öfter. Aus diesem Grunde müssen wir auf das Vorkommen von Oxalaten in Pflanzen etwas genauer eingehen. Freie Oxalsäure scheint in der Natur noch nicht beobachtet zu sein, wohl aber saures oxalsaures Kalium, welches von seinem Vorkommen im Sauerampfer (Rumex Acetosa L. und Rumex Acetosella L.) und im Sauerklee (Oxalis Acetosella L.) schon vor langer Zeit den Namen Sal Acetosellae erhielt. Uebrigens enthalten auch alle anderen bei uns vorkommenden Sauerkleearten und mehrere andere Ampferarten dasselbe Salz. Es findet sich ferner in Geranium acetosum L., Spinacia oleracea L., Phytolacca decandra L., Rheum palmatum L. und in Atropa Belladonna L. Natriumoxalat findet sich in verschiedenen Salsola- und Salicornia-Arten und ist wie das neutrale und saure Kaliumsalz wasserlöslich. Ganz besonders verbreitet ist aber das im Gegensatz zum Magnesiumoxalat in Wasser unlösliche Kalciumoxalat. Seine Menge kann bei einigen Flechten, wie z. B. bei der Mannaflechte, Lecanora esculenta Eversm., bis auf über 20% des Gewichtes der Pflanzen ansteigen. Trotzdem macht der oxalsaure Kalk fast niemals akute Vergiftungen, weil er nur langsam und sehr unvollkommen im Magendarmkanale resorbiert wird, wofern er in der Pflanze bereits auskrystallisiert ist. Zur Zeit der kräftigsten Vegetation ist er jedoch nach K. Schmidt im Zellinhalt durch Vermittlung der Eiweissstoffe gelöst und kann dann natürlich auch giftig wirken. Die Salzsäure des Magens löst übrigens z. T. auch fertige Krystalle des Kalciumoxalates. Merkwürdigerweise gehören diese in Pflanzen getroffenen Krystalle des Kalciumoxalates zwei verschiedenen Krystallsystemen an, nämlich dem quadratischen und dem klinorhombischen. Da es für die mikroskopische Untersuchung des Darminhaltes bei Vergiftungen von Wichtigkeit ist, die in Pflanzen präformierten Krystalle des oxalsauren Kalkes von den im Körper des Menschen sich bildenden zu unterscheiden, so füge ich eine Anzahl Abbildungen, welche dem Lehrbuche der Botanik von M. Reess entnommen sind, bei, da sie die häufigsten in Pflanzen vorkommenden Formen solcher Krystalle zeigen. Ein Blick auf dieselben sowie auf Fig. 6 und 8 zeigt, dass der zwischen einigen

gerichtlichen Medizinern bestehende Konflikt, ob man die im Menschen sich bildenden Krystalle von oxalsaurem Kalk von den in Pflanzen vorkommenden unterscheiden könne, dahin zu entscheiden ist, dass für die meisten in Pflanzen vorkommenden Formen dies leicht ist, aber keineswegs für alle. So ähnelt z. B. der in Fig. 5 unter 1a dargestellte Krystall unseren gewöhnlichen Quadratoktaedern aus dem Harn sehr. Ebenso ist der in derselben Figur mit 3 bezeichnete Krystall den in den Organen vergifteter Tiere und Menschen vorkommenden Stäbchen nicht unähnlich. Die den Arzt am meisten interessierenden Morgensternkrystalle aus dem Rhabarber, welche mit dem in Fig. 5 unter 1c dargestellten identisch sind, lassen sich dagegen auf den ersten Blick als nur pflanzliche diagnostizieren. Von den im menschlichen

Fig. 4.



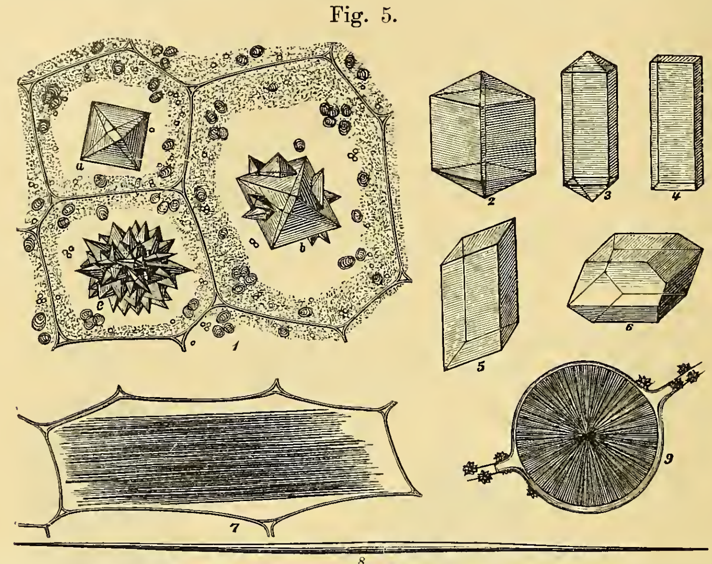
1 Sogen. Cystolith aus dem Blatte von Ficus elastica; er ist mittels eines Stieles an der Epidermis (a) in einem unter ihr befindlichen Hohlraume aufgehängt. 2 ist die entkalkte Grundsubstanz des Cystolithen. 3 ein erst in Bildung begriffener.

Harne vorkommenden nicht hierher gehörigen Krystalle können die Sargdeckel, wenn sie zufällig einmal fast quadratisch ausgebildet sind, den Quadratoktaedern des oxals. Kalkes auf den ersten Blick ähnlich sein (s. Fig. 7), unterscheiden sich aber dadurch sehr scharf, dass die Sargdeckel in Essigsäure sich lösen, der oxals. Kalk aber nicht. — Auf die im Organismus des Menschen sich aus oxalfreier Nahrung bildenden Oxalate werde ich, da sie nur für chronische Verg. Bedeutung hat, erst dort eingehen. Hier sei nur bemerkt, dass sie in der Form sich von den aus Pflanzenkost bildenden im Harn nicht unterscheiden lassen. Die in Organen Vergifteter sich findenden selteneren Formen werden unten beim anatomischen Befund besprochen werden.

Stat. Die erste Verg. durch Ox. kam 1814 in England vor. Die Zahl der Fälle war bis vor kurzem nicht gross. Böhm berichtet 1876 im ganzen über 22 Fälle, von denen 19 allein auf England fallen.

Diese Verteilung ist dann aber plötzlich eine andere geworden, indem allein in der Stadt Berlin von 1876—78 19 Fälle von unzweifelhafter

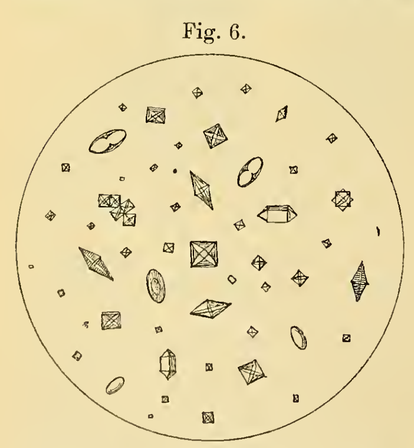
Fig. 5.



Pflanzliche Kalciumoxalatkrystalle verschiedener Art. 1 aus dem Blattstiel von Begonia; 2—6 verschiedene Formen, welche öfter vorkommen; 7 sogen. Raphidenbündel; 8 eine einzelne solche Nadel; 9 Sphärokrystall.

Ox.-Verg. konstatiert worden sind. Mein Schüler Koppel hat für das folgende Jahrzehnt 52 Fälle aus der Weltlitteratur zusammenstellen können. Danach musste ich schon in der ersten Auflage dieses Buches behaupten, dass die akute Oxalsäurevergiftung an Häufigkeit zugenommen hat. Für England lässt sich dies auch für das letzte Jahrzehnt darthun, denn die Zahl der Ox.-Vergiftungen betrug dort 1893 nur 47, 1900 bereits 54 und 1901 nach einer bis jetzt nicht widerrufenen Nachricht sogar 72. Meist handelte es sich um Selbstmord. Als Gift diente in allen genannten Fällen teils freie Ox., teils saures oxalsaures Kalium. Akute Verg. durch Sauerampfer und Rhabarber sind erst in den letzten Jahren sichergestellt worden.

Fig. 6.

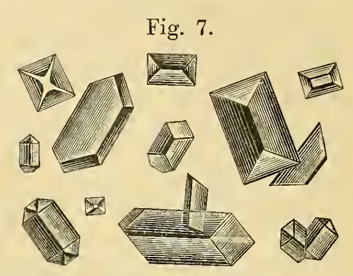


Niederschlag von oxalsaurem Kalk, welcher sich bei zweitägigem Stehen in normalem Menschenharn gebildet hat. Neben Quadratoktaedern auch einige eiförmige Gebilde (s. S. 76).

Die kleinste beobachtete **Dos. let.** beträgt 5 g der freien Säure; jedoch wurden gelegentlich noch 6mal, ja selbst 9mal grössere Dosen überstanden. Aber schon 0,6 g der Säure genügen, dem Blute seinen Kalkgehalt total zu entziehen.

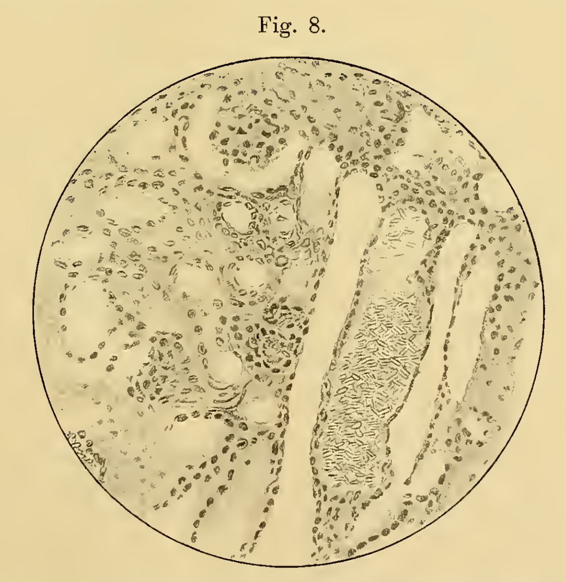
Wirk. Im Gegensatz zu allen bisher besprochenen Säuren hat die Ox. auch als verdünnte Lösung des neutralen Natriumsalzes noch toxische Wirkungen. Wir müssen daher bei ihr gesondert die lokalen und die resorptiven Wirkungen besprechen. Die lokale kommt teils am Orte der Applikation, teils bei der Ausscheidung zu stande. Die lokale Wirk. der Ox. am Ort der Applikation ist wie die aller Säuren eine ätzende, wobei der Umstand mit in Betracht kommt, dass die Ox. leimgebende Gewebe löst. Die lokale Wirk. am Ort der Ausscheidung beruht auf der Unlöslichkeit des Kalciumoxalates. Die entfernte Wirk., welche bei der starken Resorptionsfähigkeit des Organismus für freie Ox. und deren Alkalisalze rasch zu stande kommt, bezieht sich auf das Blut, das Zentralnervensystem und das Herz. Vermutlich lässt sie sich einheitlich dadurch erklären, dass die Ox. den Zellen und Zwischenflüssigkeiten der genannten Organe das für den Lebensprozess notwendige Kalcium teils entzieht, teils es wenigstens in das unlösliche

Fig. 7.



Tripelphosphatkrystalle, wie sie schon in Fig. 1 dargestellt sind. Der in der linken oberen Ecke befindliche Krystall ähnelt den in Fig. 6 dargestellten Oxalaten.

Fig. 8.



Schnitt durch die Niere eines mit oxalsaurem Natrium vergifteten Kaninchens. Man sieht einen durch Kalciumoxalatkrystalle völlig verlegten Harnkanal.

und daher biologisch wertlose, ja störende Oxalat umwandelt. Im Blute äussert sich diese Wirkung in Verminderung der Gerinnungsfähigkeit (vergl. Bd. I, S. 93), in Herabsetzung der Alkalescenz und in Zunahme des Zuckergehaltes. Die Sauerstoffaufnahme, Kohlensäureabgabe und damit der Stoffwechsel sinkt (Corbey). Die Körper-

temperatur sinkt entsprechend der Verminderung der Stoffwechselvorgänge. Die Kalkentziehung der Muskelsubstanz spricht sich aus in Abnahme der Reizbarkeit und Leistungsfähigkeit des Muskels; der absteigende Schenkel der Zuckungskurve wird verlängert (Corbey). Die Kalkentziehung des Centralnervensystems äussert sich in motorischen und sensiblen centralen Reizungserscheinungen, später in Lähmung umschlagend, die des Herzens in Herzschwäche und schliesslicher Herzparalyse. Die lokale Wirk. auf die Niere äussert sich in Verlegung der gewundenen Harnkanälchen durch Kalciumoxalatpfröpfe. — Für mit Knochen gefütterte Hunde und für körnerfressende Vögel wirkt innere Darreichung von Natriumoxalat kaum giftig. — Die Wirk. unserer Säure lässt sich ohne Rücksicht auf die Frage ihres physiologisch-chemischen Verhaltens im Tier- und Menschenkörper nicht befriedigend abhandeln und darum müssen wir diesem Verhalten uns jetzt noch zuwenden. Wir müssen in unserem Organismus zwei Portionen der Ox. unterscheiden. Die uns hier bei der akuten Verg. hauptsächlich interessierende Portion betrifft die von aussen fertig eingeführte Ox. Dieser steht eine zweite uns mehr bei der Besprechung der chronischen Verg. interessierende Portion, welche im Organismus auch bei Ausschluss von Pflanzenkost sich normalerweise aus der animalischen Nahrung und aus den abgenutzten eigenen Körperbestandteilen in kleinen Mengen bildet. Eine ihrer Vorstufen ist höchst wahrscheinlich die Oxalursäure, aus der erst beim längeren Stehen des Harnes sich Oxalsäure abspaltet, die sich sodann mit den Kalksalzen des Harns verbindet und dadurch unlöslich gemacht ausfällt. Die Ansichten darüber, ob der Organismus des Menschen und der warmblütigen Tiere von aussen eingeführte Ox. zu zerstören im stande ist, gehen noch sehr auseinander. Ich selbst sowie R. Koch in Dorpat, G. Gaglio, Pohl u. a. sind für die Schwerverbrennbarkeit, ja Unverbrennlichkeit namentlich der in giftiger Dose eingeführten Säure eingetreten, obwohl fast alle anderen organischen Säuren bezw. deren Salze im Organismus relativ leicht zu Kohlensäure bezw. zu Karbonaten verbrannt werden. Andere Autoren, wie Marfori, treten daher für die Zerstörbarkeit auch der Ox. im Organismus ein, ja S. Fränkel glaubt, dass die Stärke der Wirkung derselben sich nur unter der Annahme einer energischen Umwandlung oder mindestens Umsetzung erklären lasse.

Sympt. Falls Dämpfe der in Substanz erhitzten Säure von Arbeitern in chemischen Fabriken eingeatmet werden, kommt es zu heftigen Reizungs- und Entzündungserscheinungen der zugängigen Schleimhäute. Bei innerlicher Einführung der Säure kommt es zu intensiv saurem Geschmack, Schlingbeschwerden, Brennen bis hinab in den Magen, häufigem Erbrechen saurer, dunkelbraun bis schwarz gefärbter Massen, denen reichlicher Schleim beigemischt ist, und zu Schmerzen im Epigastrium, über den ganzen Unterleib, ja bis in die Extremitäten ausstrahlend. Der Rachen ist rot, die Mundschleimhaut geschwollen, teilweise auch weisslich verfärbt. Alle diese Sympt. können, falls nicht freie Säure, sondern Kleesalz genommen war, geringer sein. Falls neutrale Salze, mit Wasser stark verdünnt, getrunken wurden, können diese Sympt. sogar ganz fehlen, die folgenden

dagegen nicht. Diese bestehen in Kollaps, dem Trismus, Tetanus, Zuckungen, Konvulsionen und Erhöhung der Reflexerregbarkeit, sowie Reizung des Atemcentrums vorhergehen können; die Haut wird cyanotisch und kalt, bedeckt sich mit klebrigem Schweiss; der Puls wird unfühlbar, die Pupillen weit, und unter tiefem Koma erfolgt der Tod. War die Dosis der Säure geringer, so dass das Leben erhalten bleibt, so tritt blutiger Durchfall ein, wobei Unmengen von Kalciumoxalatkrystallen in Tetraederform entleert werden können. Der Pat. klagt bald über ungemeine Mattigkeit, bald über anfallsweise auftretende Zuckungen im Gesicht und in den Gliedern, bald über Taubsein und Ameisenkriechen in der Haut und in den Fingerspitzen, über schmerzhaftes Spannen in der Lendengegend, wo sich auf Druck die Nieren als empfindlich herausstellen. Die Harnentleerung kann völlig stocken infolge Verlegung sämtlicher Harnkanälchen, und der Tod kann durch Anurie und Urämie nach mehreren Tagen erfolgen. Meist wird jedoch wenigstens etwas Harn entleert, in welchem, abgesehen von Eiweiss, von Blut und von Methämoglobin, eine reduzierende Substanz und reichliche Krystalle von Kalciumoxalat in verschiedenen Formen, namentlich aber als Quadratoktaeder sich finden können. Das Auftreten von Traubenzucker im Harn würde dem bei der Chromatverg. auftretenden analog sein. In einer Reihe von Fällen scheint es sich jedoch bei unserer Säure um Glykuronsäure gehandelt zu haben. Das Vorkommen einer reduzierenden Substanz im Harn ist namentlich nach Verg. mit freier Ox. von mir mit Küssner und mit Krohl, von Sarganeck, E. Schäffer, Neuberg, Corbey u. a. nachgewiesen worden, ist aber keineswegs konstant. Die Glykosurie erklärt sich durch die von H. Meyer & Feitelberg nachgewiesene Vermehrung des Blutzuckers. In zwei von Konr. Schweizer in Freiburg (Baden) beobachteten Fällen erkrankten Kinder nach Genuss von Sauerampfer unter Erbrechen, hartem, mit Blut überzogenem Stuhl und Fieber bis 40,8° C. Der Rachen war gerötet, die Zunge blass, der Puls schwach und beschleunigt. Kalomel mit Jalappe führte Heilung herbei. Nach Eichhorst erkrankte ein Knabe nach reichlichem Genuss von rohem Sauerampfer unter den Erscheinungen einer Magendarmentzündung, der sich akute hämorrhagische Nephritis und Urämie anschloss. Letztere führte noch am 9. Tage den Tod herbei. Schon früher ist von Suckling ein analoger, damals mit Unrecht angezweifelter Fall beschrieben worden. Bei einem von H. Schulthess behandelten Schweizer Knaben, welcher 100 g Rhabarbermus gegessen hatte, wurde der Harn spärlich, rotbraun, dichroitisch und enthielt teils unverändertes, teils aufgelöstes Blut. Nach 12stündigem Stehen hatten sich reichlich Oxalatkrystalle, entsprechend 0,217 g freier Ox. abgeschieden.

Diagn. Anwesenheit von Zucker und von Oxalatkrystallen im meist sehr sauren Harn, sowie Oxalnachweis im Erbrochenen und im Kot genügen. Falls man erst nach einigen Tagen zugezogen wird, kann die Anurie auf die Spur helfen.

Verl. Die Ox. verlässt den Körper nur langsam und deshalb fühlen sich die Pat., abgesehen von Gastritis, heftigem Durst und Durchfall viele Tage lang sehr matt. Bathurst Woodman fand noch nach einer Woche bei einer schweren Verg. im Harn übernormale Mengen

von Kalciumoxalat. Die infolge sehr grosser Dosen tödlich verlaufenden Fälle enden meist schon in den ersten Stunden unter Koma. Ein von mir untersuchter Fall verlief sogar binnen 10 Minuten tödlich. Falls Anurie eintritt, kann der Pat. noch zu einer Zeit, wo er sich schon für fast genesen hält, d. h. erst am 3.—9. Tage, urämisch zu Grunde gehen.

Ther. Von Husemann ist besonders der Zuckerkalk warm empfohlen, den man aber meist nicht zur Hand hat. Man würde ihn mit Milch vermischt esslöffelweis geben. Aber auch Kreide, Kalkwasser, Marmorpulver sind brauchbar. Im Stadium der Nierenverlegung muss man umgekehrt den anfangs so nützlichen Kalk gänzlich weglassen und statt dessen neutrale Magnesiumsalze einführen, da Magnesiumoxalat wasserlöslich ist und daher keine mechanische Harnbehinderung verursacht. Alkalisch darf der Harn nicht werden, da das saure Natriumphosphat das Gelöstbleiben der Oxalate unterstützt. Die Ansichten darüber, ob der Organismus von aussen eingeführte Ox. zu verbrennen im stande ist, gehen, wie wir sahen, noch sehr auseinander. Unter allen Umständen ist jedoch sicher, dass wir bis jetzt noch kein Arzneimittel kennen, dessen Darreichung die Zerstörung unserer Säure bewirkt oder unterstützt. Es kommen also nur die gegen beliebige Säureverg. S. 15 angeführten Massnahmen hier noch in Betracht, sowie Diuretica aquosa und vielleicht passive Bewegungen und Nierenmassage. Letztere Massnahmen sollen mithelfen, mechanisch die Hindernisse aus den Harnwegen auszuschwemmen und auszupressen.

Sekt. Die Speiseröhre und das Duodenum sind nach Ad. Lesser meist auffallend stark angeätzt und weissgrau verfärbt, während der Magen relativ frei sein kann. In anderen Fällen ist aber auch dieser mit kaffeesatzartigen Massen gefüllt und mit punktförmigen bis linsengrossen Hämorrhagien durchsetzt, venös hyperämisch und die Schleimhaut ödematös. Post mortem kann es zu kadaveröser Erweichung des Magens kommen, weil Ox. in gleicher Weise wie Salzsäure mit Pepsin Eiweisse verdaut. Mikroskopisch zeigt die Schleimhaut des Darms Niederschläge von Kalciumoxalat. — Die Nieren zeigen in den Harnkanälchen reichliche Krystalle in Form von schlecht ausgebildeten länglichen Oktaedern, von Nadeln, Garbenbündeln, Trommelschlägeln, Hanteln (Dumbbells), Eiern (siehe Fig. 6 einzelne) und wetzsteinartigen Gebilden. Gut ausgebildete Quadratoktaeder sind selten. Das Vorkommen von Krystallen in den Nieren bei Oxalvergiftung ist zuerst von Almén und unabhängig von ihm von mir und Küssner sowie von R. Koch in Dorpat beschrieben worden. Für ihr konstantes Vorkommen in menschlichen Oxalleichen ist namentlich Ad. Lesser eingetreten, selbst wenn der Tod sehr rasch erfolgte. Mit Farbstoffen färbt sich keine dieser Krystallformen, während Kalciumkarbonat und Kalciumphosphat sich mit Hämatoxylin färben lässt (Neuberger). Die Glomeruli sind von Krystallen frei, aber nach Mürset auch nicht ganz normal. An der Grenze zwischen Rinde und Mark können die Krystalle eine schon mit blossem Auge sichtbare weissliche Zone bilden. — Das Blut soll einigen Autoren zufolge manchmal auffallend rot aussehen. So bezeichnete Schmiedel (1882) in einem Falle das der Baucheingeweide

als rosenrot und das der Luftröhrenschleimhaut als purpurrot. Krystallabscheidung erfolgt in demselben nach Russo-Gilberti erst postmortal. In einem von mir beobachteten Falle gerann das Herzblut erst nach Chlorkalciumzusatz. Aber auch ohne diesen Zusatz zeigten auf Objektträgern eingetrocknete Proben desselben typische Quadratoktaeder. Bei Fröschen kommen auch im normalen Blute nach dem Eintrocknen derartige Krystalle vor. Von anderen Organen würde es sich empfehlen, bei mit Ox. vergifteten Menschen das Knochenmark zu mikroskopieren, da mein Schüler v. Vietinghoff-Scheel darin nach subakuter Verg. von Fröschen sehr reichliche Krystallabscheidung (in Ausstrichpräparaten) auftreten sah. Bei noch längerer Dauer der Verg. fanden sich auch in Leber, Milz und Lunge Kalciumoxalatkrystalle. Die 1863 von Onsum aufgestellte Theorie, dass der Tod bei der akuten Oxalsäureverg. durch Verstopfung der Lungengefässe mit Kalciumoxalatkrystallen erfolge, ist natürlich ganz unrichtig. — In faulen Fleischmassen hält sich die Ox. nach Vitali 9 Monate lang; man dürfte daher auch bei spät exhumierten Leichen noch mikroskopisch mit Erfolg danach suchen können. Auffallend ist dies immerhin, da in unserem Darmkanal durch die Mikroben ohne Frage ein Teil der eingeführten Oxalate zerstört wird. Dieser muss natürlich in Abrechnung gebracht werden, wenn man über die Zerstörbarkeit der Ox. durch den lebenden Organismus redet.

Nachw. Man extrahiert die zu untersuchenden Massen in der Wärme mit salzsaurem Alkohol, filtriert und verdunstet das Filtrat. Der in Wasser aufgenommene sauer reagierende Rückstand enthält, auch wenn vorher schwerlösliches Kalciumoxalat vorhanden war, freie Ox. Auch falls Oxalursäure oder deren Salze vorhanden waren, entsteht freie Ox. Auf diese prüft man nun mit folgenden Reagentien. 1. Bei Gegenwart von NH_3 entsteht mit Chlorkalcium ein weisser, in Essigsäure unlöslicher Niederschlag von Kalciumoxalat, welcher, wenn langsam entstehend, meist mikroskopisch erkennbare Quadratoktaeder enthält. 2. Zusatz von Kalkwasser zu der oxalsäurehaltigen Lösung in so grosser Menge, dass die saure Reaktion verschwindet, ergiebt denselben Niederschlag und zwar meist noch schöner ausgebildete Krystalle. 3. Auch bei Gipswasserzusatz entsteht er. 4. Schwefelsäurehaltige Permanganatlösung wird — bei Abwesenheit anderer organischer Stoffe — von der fraglichen Lösung, wenn sie Ox. enthält, unter Kohlensäureentwickelung entfärbt.

Bei mit Natriumoxalat vergifteten Tieren fanden H. Meyer & Feitelberg die Blutalkalescenz herabgesetzt; als Ursache dieser Herabsetzung sprechen sie Milchsäurebildung an. Man muss daher bei Untersuchung von Blut und Harn von mit Ox. vergifteten Tieren und Menschen auch auf Milchsäure achten.

Wenn Vitali meint, dass die Ox. sich in faulenden Gemischen 9 Monate hält, so darf doch diese seine einmalige Erfahrung nicht verallgemeinert werden. Was die in menschlichen Leichenteilen wiedergefundenen Mengen von Ox. anlangt, so muss betont werden, dass frühere Angaben zum Teil nicht sehr zuverlässig sind, da die älteren Bestimmungsmethoden nicht genau waren. Wenn allerdings Lesser angiebt, dass in der Leber 37 %, im Blute 24 %, im Urin 18,8 %, im Herzen 5,9 % und in den Nieren 5,0 % Ox. gefunden worden sei, so sind dies Zahlen, deren Fehlerhaftigkeit nicht auf den Analysen, sondern auf der Art der Berechnung derselben beruht; sie bedürfen zur Richtigstellung der Division durch 1000.

Zur quantitativen Bestimmung der Ox. im Harn oder in dem oben erwähnten alkoholischen salzsauren Auszug fällt man sie zunächst mit Chlorkalcium und Ammoniak, sammelt diesen Niederschlag auf dem Filter, wäscht ihn mit essigsäurehaltigem Wasser, zersetzt ihn mit einem Ueberschuss von ClH und schüttelt diese möglichst geringe Flüssigkeitsmenge mit Aether viele Male aus. Den Verdunstungsrückstand des Aethers kann man, falls er nicht schöne Krystalle bildet, zu weiterer Reinigung nochmals in das Kalksalz überführen. Nach Klemperer kann subkutan eingespritztes oxals. Natrium aus dem Harn quantitativ wiedergewonnen werden, nach Faust wenigstens bis

zu 92%; innerlich verabfolgte Ox. soll nach Autenrieth & Barth beim Kaninchen quantitativ zerstört werden.

Lit. Ein 271 Arbeiten umfassendes Lit.-Verzeichnis findet sich bei Ed. Frhr. v. Vietinghoff-Scheel, Ein Beitrag zur exp. Erforschung der Wirk. u. des phys.-chem. Verhaltens der Ox. und ihres neutralen Natriumsalzes. Arch. intern. Ph. 8, 1901, p. 225. Ich begnüge mich daher, hier nur die wichtigsten neueren Arbeiten aufzuzählen. Die ältere Kasuistik findet sich bei Maschka sowie bei H. Koppel, Lit.-Zusammenstellung der 1880—90 in der Weltlitteratur beschriebenen Fälle von Verg. durch Blutgifte. Diss. Dorpat 1891. — Wöhler, Ztschr. f. Phys., hrsgbn. von Tiedemann & Treviranus, Bd. **1**, 1824, p. 125; Wöhler & Frerichs, Annalen d. Chem. u. Pharm. Bd. **65**, 1848, p. 335 (Ox. ist im Organismus unzerstörbar). — Mitscherlich, De acidi oxalici etc. effectu. Diss. Berlin 1845 (Ox. geht in den Harn über; im übrigen ist sie Aetzmittel). — R. Buchheim & Piotrowski, Arch. f. phys. Heilkunde Bd. **16**, 1857, p. 122 (Ox., die P. in grossen Dosen nahm, ging in den Harn über). — Rabuteau, Gaz. méd. de Paris 1874, p. 74 (selbst Kupfer- u. Eisenoxalateingabe vermehren die Ox. des Harns). — Stokvis, Nederl. Tijdsc. v. Geneeskunde 1859 (Leberbrei vom verdauenden Hunde zerstört Ox.). — E. Salkowski, Pflüg. Arch. Bd. **2**, 1869, p. 356 (Harnsäure liefert mit Eisenchlorid Ox. u. Harnstoff). — Onsum, Virch. Arch. Bd. **28**, 1863, p. 233. — M. Cyon, Arch. An. u. Phys. 1866, p. 196. — R. Kobert & B. Küssner, Ztschr. f. d. ges. Naturwiss. [3. F.] Bd. **4**, 1879, Jan., p. 101; Virch. Arch. Bd. **78**, 1879, p. 205 u. Bd. **81**, 1880, p. 383. — Rob. Koch, Ueber die Wirk. der Oxalate. Diss. Dorpat 1879 (Mai); Arch. exp. P. Bd. **14**, 1881, p. 153 (unter R. Boehm). — Ad. Lesser, Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 222. — Bischoff, Chem. Ber. **16**, 1883, p. 1350 (in der Darmschleimhaut finden sich bei Ox.-Verg. Krystalle von Kalciumoxalat). — H. Meyer & J. Feitelberg, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 304. — Sarganeck, Ein Beitrag zur Ox.-Intox. Diss. Berlin 1883 (im Harn Zucker). — G. Gaglio, Arch. per le sc. med. **7**, 1884, Nr. 26, p. 385; Arch. exp. P. Bd. **22**, 1887, p. 235. — Alfr. Mürset, Unters. über Intoxikationsnephritis durch Aloin, Oxalsäure etc. Diss. Bern 1885; Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 310. — C. W. Suckling, Lancet 1888, 31 july, p. 227 (Verg. durch Sauerampferstiele). — C. Munzer, Zur Kenntnis der Verg. durch Ox. Diss. Berlin 1887 (13 wichtige Sektionsbefunde). — E. Salkowski, Z. physiol. Ch. Bd. **10**, 1886, p. 120 (bei der Neubauerschen Kreatininbestimmung im Harn wird der ox. Kalk mit gefällt). — Schäffer, M. m. W. 1888, Nr. 23 (im Harn bei Ox.-Verg. eine reduz. Substanz). — J. Neuberger, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1890, p. 39 (Mikroskopisches über Kalkdeposite in den Nieren). — Arthus & Pagès, Arch. de physiol. 1890 (oxalsaure Salze der Alkalien hemmen die Blutgerinnung). — Geue, Wirk. der Ox. auf den Froschorganismus. Diss. Würzburg 1891. — Marfori, Ann. di chim. e di farmacol. 1890, p. 250; 1896, p. 193; 1897, p. 202 (Ox. ist verbrennbar im Organismus). — O. Loew, M. m. W. 1892, p. 570 (Wirk. auf niedere Tiere u. Pflanzen). — C. Wehmer, Liebigs Annalen Bd. **269**, 1892, p. 383 (Bildung von Ox. durch Pilze). — M. Abeles, W. kl. W. 1892, Nr. 19—20 (Uebergang von Ox. aus der Nahrung in den Harn). — J. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **37**, 1896, p. 413 (Ox. ist nicht verbrennbar im Organismus). — Locke, Virch. Jbt. 1893, Bd. **1**, p. 195 (Wirk. auf die Muskelsubstanz; Kalksalze entgiften). — Alex. Gunn, Pharm. Journ. and Transact. 1893, 18 nov., p. 408 (neue Reaktion auf Ox.). — Vitali, Bollet. chim. farm. **34**, 1895, p. 641 (Ox. hält sich im faulen Fleisch 9 Monate). — Paulus, Akute Ox.-Verg. Diss. Göttingen 1897 (15 g Kleesalz überstanden). — Lorimer Hart, Lancet 1898, Okt., p. 875 (nach 10 g Ox. Kollaps, Mydriasis, Trismus; Heilung). — H. Reichold, Friedreichs Blätter f. ger. Med. **48**, 1897, Heft 3—4 (Kasuistik). — Piering, Arch. f. Gynäkol. Bd. **54**, 1897, p. 72 (Scheidenstenose nach Ox.-Aetzung). — Giunti, Virch. Jbt. 1897, Bd. **1**, p. 369 (Ox. wird von Menschen u. Säugern oxydiert, von Vögeln nicht). — Hale W. White, Trans. of the Path. Soc. of London **47**, 1896, p. 312 (30 g Ox. machten Albuminurie, Cylindurie und Tod nach 9 Tagen). — H. Eichhorst, D. m. W. 1899, Nr. 28 (Nephritis u. Tod nach Sauerampfer). — Ad. Lesser, Vj. f. ger. M. Bd. **16**, 1898, p. 116 (quant. Bestimmung in einzelnen Organen von Vergifteten). — E. Salkowski, Z. physiol. Ch. Bd. **29**, 1900, p. 437 (Ausschüttelung der Ox. aus dem Harn mit Alkoholäther). — Derselbe, B. kl. W. 1900, Nr. 20 (Ursprung der Ox. u. Best. in einzelnen Organen). — Edw. S. Faust, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 236 (der Hund scheidet von subkutan eingespritzter Ox. dauernd 92% durch den Harn unverändert aus). — Derselbe, Ebenda Bd. **44**, 1900, p. 217 (Ge-

wöhnung an Ox. findet beim Hund nicht statt). — E. Harnack, Z. physiol. Chem. Bd. **29**, 1900, p. 205 (Kleesalz soll Indikanurie machen). — S. Fraenkel, Pharm. Post 1900, Nr. 8, p. 109. — W. Autenrieth & H. Barth, Z. physiol. Ch. Bd. **35**, 1902, p. 327 (der normale Mensch scheidet täglich 10—20 mg Ox. aus; das Ausschütteln derselben geht nur aus konz. Lösungen quantitativ vor sich). — Cipollina, B. kl. W. 1901, Nr. 20, p. 544 (quant. Best. in vielen pflanzlichen u. tierischen Nahrungsmitteln; Milz, Leber und wohl auch Muskeln können aus Harnsäure Ox. machen). — Baroux, Gaz. des hôpitaux 1901, Nr. 75 (9 Fälle von leichter Ox.-Verg. durch Genuss von oxalathaltigen Pflanzen; Fruchtsäuren verschlimmern das Uebel). — R. Kobert, Inn. Cbl. 1902, p. 1137 (eine blitzschnell verlaufene Verg. ohne Nierenbefund). — V. Corbey, Arch. intern. Ph. **10**, 1902, p. 293 (mit Kurven). — Botazzi, Phys. Cbl. 1902, Nr. 13 (Wirk. der Ox. auf Krebsblut). — L. Loeb, Virch. Arch. Bd. **173**, 1903, p. 35 (über dasselbe). — H. Hildebrandt, Z. physiol. Ch. Bd. **35**, p. 141 u. Bd. **39**, 1903, p. 214 (Ox. wirkt subkutan bei Kan. stärker, falls sie nur Hafer bekommen). — E. Salkowski, Ebenda Bd. **35**, 1902, p. 495 (verfütterte Harnsäure geht beim Kaninchen nicht in Ox. über, sondern in Harnstoff u. vielleicht in Allantoin). — A. M. Luzzatto, Z. physiol. Ch. Bd. **37**, 1903, p. 225 (die im Körper gebildete Ox. wird z. T. als Oxalursäure ausgeschieden; Harnsäureeingabe vermehrt bei Kaninchen u. Hund die Ox. des Harns nicht). — Klemperer, Med. Woche 1902, Nr. 7, p. 72 (menschliches Aderlassblut wirkt auf zugesetzte oxals. Salze zerstörend). — Konr. Schweizer, Deutsche Medizinalztg. 1902, Nr. 70 (Sauerampferverg.). — H. Schulthess, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1903, Nr. 18 (Rhabarbermusverg.). — V. Poulet, L'Union pharmaceut. 1904, p. 13 (Ox. innerlich bei Asthma, Bronchitis, Tuberkulose empfohlen!).

Abb. Ad. Lesser, Atlas Taf. 4, 6, 7, 8, 14. — A. Fränkel, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **2**, 1881, p. 664. — Ed. Frhr. v. Vietinghoff-Scheel l. c. mit farbiger Doppeltafel.

b) Subakute und chronische Vergiftung.

Aet. Zu subakuter und chronischer Verg. durch Ox. kann es auf verschiedene Weise kommen, nämlich erstens durch andauernden Genuss oxalathaltiger vegetabilischer und animalischer Kost; zweitens durch Genuss von Speisen und Getränken, welche oxalatbildende Mikroben enthalten; drittens durch enzymatische Bildung von Ox. aus animalischer Kost und Bestandteilen des eigenen Körpers, namentlich falls die oxydativen Vorgänge im Organismus durch Gicht, Säurediabetes, Fettsucht etc. herabgesetzt sind. Ueber oxalathaltige Pflanzen ist schon oben S. 70 gesprochen worden. Es muss hier wiederholt werden, dass solche Pflanzen nur sehr selten zu schwerer akuter, wohl aber häufig zu leichter subakuter und chronischer Verg. Anlass geben können. Diese Gefahr wird nach Baroux vermehrt, wenn die betreffenden Menschen neben den oxalathaltigen Pflanzen Zitronen, Orangen, Johannisbeeren oder saure Kirschen essen, weil die Fruchtsäuren und sauren fruchtsauren Salze dieser Obstarten dazu beitragen, den an sich ja im Magen wenig und im Darm gar nicht löslichen oxalsauren Kalk in Lösung überzuführen. Ebenso vermag Hyperchlorhydrie die Lösung und Resorption des Kalciumoxalates wesentlich zu vermehren. Bestimmungen der Ox. in Vegetabilien der Nahrung wurden von Esbach und Cipollina ausgeführt. Danach beträgt der Promillegehalt an dieser Säure im Kakao 3,5—4,5, im schwarzen Thee 3,7, im Pfeffer 3,2, in Rhabarberstengeln 2,47, im Spinat 1,91—3,27, in der Orseilleflechte 2,74—3,63, in Sauerampferblättern 1,41, im Cichorienkaffee 0,79, im Kohlrabi 0,31, in roten Beten 0,39, in grünen Bohnen 0,28, in trockenen

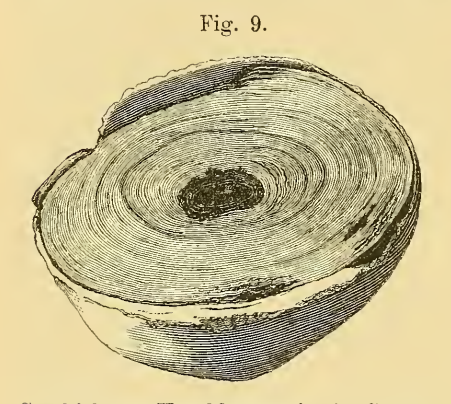
Feigen 0,27, in Gurken 0,25, in Weisskohl 0,21, in Blumenkohl 0,14 und in frischen Pfefferlingen 0,08. Dedet beschrieb kürzlich einen Fall, wo nach reichlichem Genuss von Paraguaythee regelmässig Leberkoliken und Ausscheidung von reichlichen Mengen von Kalciumoxalat im Harn auftraten. Ob die Blätter und das Kraut von Ilex paraguayensis so reich an Ox. ist, ist mir allerdings nicht bekannt. An die Nahrungs- und Genussmittel mit präformierter Ox. möchte ich diejenigen Vegetabilien anreihen, welche die aldehydische Glyoxalsäure oder Glyoxylsäure, CHO.COOH, enthalten, da sie vielleicht im Organismus in Ox. übergeht. Sie findet sich namentlich in unreifen Früchten und in Blättern. Nach P. Mayer geht beim Kaninchen auch Glykuronsäure, $C_6H_{10}O_7$, und Zuckersäure, $C_6H_{10}O_8$, in Ox. über. Diese beiden Säuren führen uns zur Besprechung der Bildung von Ox. aus Zucker. Mit Hilfe chemischer Mittel lässt sich im Laboratorium leicht aus Kohlehydraten Ox. machen und stammt ja daher der alte Name Zuckersäure, der mit unserer jetzigen Zuckersäure nicht verwechselt werden darf. Nach H. Hildebrandts Versuchen geht nun ohne Zweifel auch im Organismus des Kaninchens unter Umständen Traubenzucker in Ox. über. Es ist nicht einzusehen, warum dies nicht auch bei Menschen unter Umständen der Fall sein kann. Ganz sicher giebt es Bakterien und Pilze, welche gelegentlich mit der Nahrung lebend in unseren Verdauungskanal gelangen und hier wie ausserhalb aus Kohlehydraten und verschiedenen anderen organischen Stoffen Ox. bilden. Die ersten sieben derartigen Mikroben hat Zopf gefunden; kürzlich hat ihnen Fr. Banning noch acht weitere zugefügt. Einige dieser Mikroorganismen sind z. B. in mit Tafelessig angemachtem Salat keine Seltenheit. Ein in der älteren Diabeteslitteratur viel besprochener Fall von einem Manne, der bald Zucker, bald enorme Mengen von oxalsaurem Kalk ausschied, ist vielleicht auf diese Weise zu erklären. Dass wir im Darmkanal stets auch Mikroben beherbergen, welche Ox. und deren Salze zerstören, ist S. 77 schon erwähnt und sei hier nochmals betont. Klemperer & Tritschler haben den Nachweis geführt, dass nicht nur Kot, sondern auch Blut zu oxalsaurem Natrium zugesetzt dieses zerstört. Es kommt also im Organismus nicht nur durch geformte, sondern auch durch ungeformte Fermente eine Zerstörung von Ox. zu stande. Bei Patienten mit herabgesetzten oxydativen Funktionen, also z. B. bei Arthritikern und Diabetikern, ist diese Oxalatzerstörung durch die Körperenzyme offenbar gering. Gerade darum fallen Stoffwechselversuche über Ox. auch bei sorgfältigster Anordnung nicht immer gleichartig aus. Das eine Mal wird noch ein Plus von Säure gebildet und das andere Mal ein grosser Teil der eingegebenen Substanz schon im Darmkanal durch Mikroben zerstört. — Erst jetzt kommen wir zur Besprechung der Entstehung von Ox. aus rein animalischen Substanzen, wobei im voraus bemerkt werden muss, dass in unseren animalischen Nahrungsmitteln sich wie in pflanzlichen präformierte Ox. finden kann und zwar nach Cipollina in Milz, Thymusdrüse, Lunge und Leber unter Umständen erhebliche Mengen. Bei Genuss dieser Organe scheiden wir also im Harn nicht nur von uns gebildete, sondern auch präformierte Ox. der Nahrung im Harn aus. Da beim Hunde bei einer Versuchs-

reihe von Lüthje selbst nach 17tägigem Hungern der Harn noch nicht ganz frei von Ox. war, ist die Entstehung unserer Säure aus den bei der Inanition sich zersetzenden Körperbestandteilen sicher gestellt. Weiter haben Reale & Boeri schon vor 12 Jahren festgestellt, dass Behinderung der Atmung, wie sie z. B. beim Hund durch ein Gipskorset sich hervorrufen lässt, Ansteigen der Menge der Ox. im Harn zur Folge hat. Somit sind also alle unsere Patienten mit Atemnot, wie z. B. Phthisiker mit grossen Kavernen, Emphysematiker, Asthmatiker, Herzkranke etc. prädisponiert zu chronischer Ox.-Verg. Von Substanzen des animalischen Stoffwechsels, welche man schon frühzeitig als eventuelle Vorstufen der Ox. ins Auge gefasst hat, nenne ich die Harnsäure. Schon Wöhler & Frerichs konstatierten bei Menschen und Hunden nach innerlicher Eingabe wie nach Einspritzung von harnsauren Salzen Ansteigen der Oxalatmenge des Harns. Bei Wiederholung dieser Versuche an sich selbst bekam Gallois einmal ein positives und einmal ein negatives Ergebnis. Neubauer hat beim Kaninchen keine auffallende Vermehrung der Ox. bei 5tägiger Harnsäurefütterung wahrnehmen können, hält aber den Uebergang der Harnsäure in Ox. doch für möglich. Derselben Meinung ist Fürbringer, welcher nach Einführung von harnsaurem Ammon bei mehreren Individuen nur vereinzelt Vermehrung der Ox. des Harns auftreten sah. Klemperer & Tritschler erhielten bei Versuchen, durch Uratfütterung Ansteigen der Oxalate zu erzielen, negative Ergebnisse. Luzzatto erhielt beim Hund nach Harnsäurefütterung nicht das geringste Ansteigen der Ox. oder Oxalursäure des Harns; bei Kaninchen trat einmal eine erhebliche, ein anderes Mal wenigstens eine geringe Vermehrung der Ox. im Harn ein. Lommel fand, dass nukleinreiche Diät sowohl eine Vermehrung der Harnsäure wie der Ox. im Urin hervorruft; Lüthje, Salkowski und Stradomsky konnten dies freilich nicht experimentell bestätigen. Rosenqvist in Helsingfors dagegen kam durch Prüfung des Stoffwechsels von Patienten mit Leukämie und mit Pneumonie zu der Erkenntnis, „dass wir in den Nukleinen eine der wichtigsten Quellen der endogenen Bildung der Ox. im Organismus zu suchen haben". Die negativen Versuche mit Fütterung von Nukleinen erklärt er durch die geringe Resorbierbarkeit der angewandten Präparate. Ohne Zweifel ist an dieser Ansicht Rosenqvists etwas Wahres. Aber neben den Nukleinen müssen wir als eine wahrscheinlich wichtigere und häufigere Quelle der endogenen Ox.-Bildung das Bindegewebe (der Nahrung und unseres eigenen Körpers) und seine Abbauprodukte ansprechen. Lommel erhielt in München vom älteren Voit Kunde von einer Thatsache, welche dieser aufmerksame Forscher zahllose Male an seinen Versuchshunden beobachtet hatte, nämlich dass Leimfütterung Oxalatvermehrung des Harns bedingt. Lommel prüfte diese Thatsache an Menschen nach, und auch bei diesen trat nach Gelatineeingabe Steigerung der Oxalatmenge des Harns ein. Verschiedene Autoren, wie z. B. Lecoeur sowie Mohr & Salomon, haben seitdem diesen Versuch wiederholt und immer dasselbe positive Ergebnis erhalten. Klemperer & Tritschler haben folgerichtig geprüft und dargethan, dass auch das dem Leim entstammende Glykokoll und das bei seiner Spaltung Glykokoll liefernde Kreatin

innerlich und subkutan verabfolgt im Harn als Ox. wiedererscheinen. Folglich muss reichlicher Fleischgenuss ebenfalls die Ox.-Menge des Harns steigern. Auch Verfütterung von Glykocholsäure wirkt naturgemäss in gleichem Sinne.

Wirk. Länger anhaltende Einfuhr saurer Oxalate oder verdünnter freier Ox. ist im Tierexperiment an Pflanzenfressern von denselben Folgen für das Knochensystem und das Allgemeinbefinden wie die Einfuhr verdünnter Mineralsäuren oder saurer Sulfate oder Phosphate. Ich verweise auf das S. 12, 21—22 und 49 Gesagte. In Bezug auf die Nieren und Harnwege kommt es dabei zu denselben Folgen, welche die länger dauernde Einfuhr neutraler Oxalate bezw. die Bildung zu reichlicher Mengen dieser Salze durch den Stoffwechsel nach sich zieht. Diese bestehen einerseits in Konkrementbildung in den Harnwegen und anderseits in eigenartigen nervösen Störungen, welche man früher namentlich in England als besondere Krankheit aufgefasst und mit Oxalurie bezeichnet hat. Man glaubte damals, dass die nervöse Störung die Ursache der Oxalatvermehrung sei. Vielleicht trifft für einzelne Fälle diese Auffassung das Richtige; für die Mehrzahl der Fälle gilt sie sicher nicht. — Eine Gewöhnung an Oxalate und eine Immunisierung dagegen durch vermehrte Zerstörung konnte Faust am Hunde bei subkutaner Einspritzung nicht erzielen.

Fig. 9.



Geschichteter Harnblasenstein: im Centrum ein schwarz gezeichneter Kern von Kalciumoxalat; um diesen viele Schichten von Uraten und zu äusserst eine homogene weissliche Phosphatschicht.

Sympt. Die anfangs mikroskopisch kleinen Krystalle von oxals. Kalk verkleben durch organische Kittsubstanzen in den Harnwegen sehr leicht zu festen schweren Steinen mit spitzen Stacheln oder rundlichen Höckern. Letztere nennt man Maulbeersteine. Sehr häufig besteht aber nur der Kern der menschlichen Blasensteine aus Oxalat; um diesen herum findet sich eine Anzahl Schichten aus Harnsäure oder deren Salzen und zu äusserst ein Mantel von Phosphaten. Die Ablagerung der beiden inneren Substanzen ist bei saurer Reaktion des Harns vor sich gegangen; die Ablagerung des Phosphatmantels erfolgt erst, nachdem der Reiz des Steines Blasenkatarrh und Alkalischwerden des Harns veranlasst hat. Nach Klemperer enthalten 30—50 % aller Nierensteine lediglich oxals. Kalk; bei den Blasensteinen besteht, wie gesagt, wenigstens der Kern recht häufig daraus. Die Sympt. der Konkrementbildung in den Harnwegen im einzelnen zu schildern, würde mich hier zu weit führen. Mir genügt es, auf Schmerzen in der Nierengegend, in der Blase, Störungen bei der Harnentleerung und Stechen in der Glans penis hingewiesen zu haben. — Die nervösen Erscheinungen, welche zu dem Symptomenkomplex der Oxalurie gehören, sind Neurasthenie, nervöse Reizbarkeit,

Verstimmung, melancholische Anwandlungen, Gedächtnisschwäche. Sehr häufig finden sich nebenbei Verdauungsstörungen, Abmagerung, gichtische und diabetische Störungen. M. Schüller will auch die Arthritis deformans mit der Oxalsäure in Zusammenhang bringen, da er in den kranken Gelenken häufig Krystalle von oxals. Kalk gefunden hat. — Bei Kühen, welche zur Erntezeit mit zu viel Rübenblättern gefüttert werden (nach Zuntz pro Tag bis 100 g Ox. entsprechend), kommt es zu wochenlangen Diarrhöen, welche dem Oxalatgehalt zur Last gelegt werden.

Diagn. Die eigenartigen nervösen Erscheinungen bei gleichzeitigen Schmerzen in der Nierengegend und bei vermehrtem Oxalatgehalt des Harns legen die Vermutung, dass es sich um chronische Oxalvergiftung handelt, sehr nahe. Bei Steinanwesenheit sichert dieser die Erkennung der Krankheit.

Sekt. Bei Kaninchen, welche mit Rübenblättern sowie mit Kleie, der 5 % freie Ox. zugesetzt worden war, gefüttert wurden, sah Caspari erst nach fast 2 Monaten den Tod eintreten. Der Harn wurde beim Tode eiweisshaltig, aber alkalisch gefunden. Zucker oder Glykuronsäure enthielt er auffallenderweise niemals. Die Nieren zeigten trübe Schwellung und reichliche Einlagerung von Kalciumoxalat. Auf den Klappensegeln des Herzens fanden sich knopfförmige Auflagerungen. Am stärksten waren aber die Knochen angegriffen. An den Rippen waren die Stellen der Gelenkverbindung mit den Querfortsätzen der Wirbel verdickt; ebenso waren rosenkranzartige Verdickungen und Pseudarthrosen an den Knorpelknochengrenzen. An einer Rippe war mitten in der Knochensubstanz eine kirschkerngrosse Auftreibung von weicher Konsistenz. Auch das Brustbein zeigte an den Ansatzstellen der Rippen Auftreibungen. Der Oberschenkel hatte eine auffallend dünne Rindenschicht und rotes flüssiges Mark. Bei einigen Tieren entwickelten sich derartige schwere Schädigungen der Knochen schon binnen 10 Tagen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte analog der makroskopischen in den erweichten und aufgetriebenen Knochenteilen unzweifelhafte Aehnlichkeit mit Rhachitis. „Diese Aehnlichkeit wurde hervorgerufen durch das unregelmässige Ineinandergreifen knorpeliger und knöcherner Substanz, besonders aber durch die mitten in das Gewebe hinein zerstreuten Nester osteoiden Gewebes. Letztere bestanden aus zahlreichen dicht nebeneinander gelagerten polygonalen Zellen, deren Kerne häufig karyokinetische Figuren erkennen liessen.“ Alle diese Veränderungen konnte Caspari nicht nur an wachsenden, sondern ebenso auch an ausgewachsenen Kaninchen durch chronische Ox.-Verg. herbeiführen.

Ther. Um in der Landwirtschaft durch Rübenblätterfütterung nicht die Haustiere zu vergiften, empfiehlt Zuntz, die Blätter unter Kalkzugabe einzusäuern. — Für Menschen mit oxals. Konkrementen und vermehrter Ox.-Bildung empfiehlt Klemperer eine kalkarme, aber magnesiareiche Kost, da oxals. Magnesium wasserlöslich ist. Milch ist besonders arm an Magnesia und deshalb kommen bei Kindern so häufig Oxalatsteine vor. Fleisch und Mehlspeisen sind reich an Magnesia und können daher reichlich gegessen werden.

Wo dies noch nicht ausreicht, die Konkrementbildung rückgängig zu machen, da kann man nach Beese längere Zeit täglich eine Messerspitze Bittersalz nehmen lassen. Oxalathaltige Kost ist natürlich möglichst zu meiden. Ax. Winckler verbietet seinen Patienten den Genuss von Kakao, Thee, Cichorienkaffee, Schwarzbrot, Bohnen, Rüben, Sauerampfer, Spinat, Rhabarber, Salat und Obst. Auch alle sauren Limonaden, welche nicht saure fruchtsaure Salze sondern freie Säuren enthalten, sind zu untersagen. Winckler verbietet auch zucker- und stärkereiche Speisen. Reichlicher Genuss wässeriger Getränke oder alkalischer kalkarmer Brunnen ist von Nutzen. Da Wasserstoffsuperoxyd die Ox. besonders leicht zerstört, kann man daran denken, dieses Mittel in kleinen Dosen teils innerlich nehmen zu lassen, teils den Blasenspülmitteln zuzusetzen. — Da nach Salkowski der Hauptort der endogenen Ox.-Bildung die Leber ist, so empfiehlt es sich, Stockungen in diesem Organe, welche unzweifelhaft mit vermehrter Bildung bezw. verminderter Zerstörung verbunden sind, aufs sorgfältigste zu meiden. Dies erreicht man durch Verbot alkoholischer Exzesse und Vermehrung der Körperbewegung. — Die von den Engländern früher empfohlene Behandlung der Oxalurie mit Salpetersäure oder Königswasser ist durchaus zu verwerfen.

Lit. Beneke, Zur Entwickelungsgeschichte der Oxalurie. Göttingen 1852. — Gallois, Compt. rend. **44**, 1857, p. 734; Gaz. méd. de Paris 1859. — Czapek, Prager Ztschr. f. Heilkunde 1881, p. 345 (diabetische Oxalurie ist häufig). — Ralfe, Lyon méd. 1882, Nr. 17, p. 270 (die endogene Ox. entsteht aus den stickstofffreien Nahrungsmitteln). — G. Peterutti, Experimenti ed osservazioni ulteriori intorno all ossaluria etc. Napoli 1886 (Sauerstoffatmung soll nützen). — A. R. Nicholson, Philad. med. Times 1886, Nr. 27. — Esbach, Bullet. gén. de thérap. **104**, 1883, p. 407. — C. Wurster, Chem. Ber. Jg. **20**, 1887, p. 2631. — Neidert, M. m. W. 1890, Nr. 34. — Ebstein & Nicolaier, Ueber exp. Erzeugung von Harnsteinen. Wiesbaden 1891. — Torqu. Gigli, Ap.-Ztg. 1892, p. 583 (Zersetzung der Lösungen der Ox. durch Licht und Pilze). — M. Abeles, W. kl. W. 1892, Nr. 19—20 (alimentäre Oxalurie). — E. Reale & H. Boeri, W. m. W. 1893, Nr. 38. — J. Adler, New York med. Record 1893, Nr. 22, 3. june (nervöse Oxalurie als eigene Krankheit nicht anerkannt). — E. H. Kisch, D. m. W. 1893, Nr. 28 (bei 6 Diabetikern normale Mengen von Ox.). — Zuntz, Ztschr. f. Zuckerind. **44**, 1894, p. 566. — W. Caspari, Ueber chron. Ox.-Verg. Diss. Berlin 1895 (unter Zuntz). — Cavazzani, Kl. Cbl. 1895, p. 20 (Beziehungen der Oxalurie zur arthritischen Diathese). — W. Zopf, Ber. d. Deutsch. bot. Ges. Bd. **7**, p. 94 (Saccharomyces Hansenii bildet O.) und Bd. **18**, p. 32 (Bacillus aceti bildet Ox.). — Pfeiffer, Cbl. f. Harn- u. Geschl.-Krht. **6**, 1895, p. 281 (Nierensteine aus Ox.). — Lüthje, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **35**, 1898, p. 271 und Bd. **39**, 1900, p. 400. — Lommel, D. Arch. f. kl. Med. Bd. **63**, 1899, p. 599. — G. Pierallini, Virch. Arch. Bd. **160**, 1900, p. 173. — Klemperer & Tritschler, Ztschr. f. kl. Med. Bd. **44**, 1900, p. 337. — Klemperer, B. kl. W. 1901, p. 1289. — Doebner, Liebigs Annalen Bd. **311**, 1900, p. 129 (Glyoxylsäure). — E. Salkowski, B. kl. W. 1900, Nr. 20. — M. Schüller, B. kl. W. 1900, Nr. 6—7 (mit Textfig.). — L. Mohr & H. Salomon, D. Arch. f. kl. Med. Bd. **70**, 1901, p. 486. — Dedet, Gaz. des Hôpit. 1901. — Baroux, Ebenda Nr. 75. — P. Mayer, D. m. W. 1901, Nr. 16—17. — N. Stradomsky, Virch. Arch. Bd. **163**, 1901, p. 404. — H. Hildebrandt, Z. physiol. Ch. Bd. **35**, 1902, p. 142. — O. Minkowski, Ernährungstherapie bei Oxalurie; Handb. d. Ernährungstherapie hrsgbn. von E. v. Leyden, Bd. **2**. — W. Beese, Woher stammt die im Urin ausgeschiedene Ox.? Diss. Rostock 1902. — Klemperer, D. m. W., Vereins-Beil. 1902, Nr. 7, p. 50; W. m. Presse 1902, Nr. 3, p. 127; Deutsche Praxis 1902, Nr. 2, p. 55. — Friedr. Banning, Bakt. Cbl. II, **8**, 1902, p. 395, 425 u. 453 (unter Zopf wurden zu den 7 von Z. gefundenen noch 8 neue Bakterienspezies, welche Ox. aus Traubenzucker bilden, hinzugefügt, darunter ein Bacterium diabeticum). — H. Hildebrandt, Z. physiol. Ch. Bd. **35**, 1902, p. **141** (Haferkaninchen bilden aus Traubenzucker Ox.). — E. Rosenqvist, Nord. med.

Ark. 1903, Abt. 2, Anh. p. 174. — Jacq. M. Albahary, L'acide oxalique et ses origines dans l'économie. Thèse de Paris 1903 (mit lit. Uebersicht). Siehe ferner auch die bei der akuten Verg. aufgezählten Arbeiten.

c) Derivate der Oxalsäure.

Die **Oxalursäure** giebt bei innerlicher Verabfolgung keinen Anlass zu Vergiftungserscheinungen (Neuberg). Die **Oxaminsäure,** $CONH_2COOH$, in Form ihres Natriumsalzes eingegeben oder eingespritzt, ist in kleinen Dosen ungiftig und wird zu Harnstoff (L. Schwarz). Grössere Mengen, längere Zeit hindurch verabfolgt, können dagegen, namentlich falls sie mit Spuren von oxalsauren Salzen verunreinigt sind, in der Niere zahlreiche Krystallherde veranlassen und in den Harnwegen Krystallsandbildung hervorrufen. Das von mir und meinen Schülern, sowie von Ebstein & Nicolaier untersuchte **Oxamid,** $(CONH_2)_2$, ist in Wasser nur 0,5 : 1000 löslich, wird aber nach Reinmöller durch die Verdauungsprodukte der Eiweissstoffe bei innerlicher Verabfolgung relativ leicht in Lösung übergeführt und so resorbiert. Bei der Ausscheidung in der Niere wird es wieder unlöslich und bildet Harnsand sowie unter Umständen auch steinartige Konkremente im Nierenbecken, in den Ureteren, in der Blase und in der Harnröhre. Der Organismus scheint nicht im stande zu sein, es in bemerkenswerten Mengen verbrennen zu können. Die **Parabansäure** geht im Organismus in Oxalsäure über. Das **Glyoxal** ist nach Pohl erheblich giftig; 0,2 g subkutan töteten einen Hund von 7 kg. Die höheren Homologen der Oxalsäure sind ungiftig. Das **malonsaure Natrium** kann man nach Heymans und nach Krohl subkutan, ja selbst intravenös einführen; es scheint sofort verbrannt zu werden. Ein Derivat der Malonsäure, der **Diäthylmalonylharnstoff,** kommt unter dem Namen **Veronal** in den Handel und wird uns bei den Nervengiften beschäftigen. Das auf die Malonsäure folgende nächst höhere Glied, die **Bernsteinsäure,** $\begin{matrix}CH_2COOH\\CH_2COOH\end{matrix}$, findet sich nach Thierfelder in vielen tierischen Flüssigkeiten, so im Saft der Milz, der Thymusdrüse und der Schilddrüse, zuweilen in Hydrocephalus- und Hydrocelenflüssigkeit, stets reichlich in der Echinokokkusflüssigkeit, endlich auch im Wollschweiss. Sie bildet sich bei der bakteriellen Zersetzung der Eiweissstoffe und der Kohlehydrate, daher nicht selten in der Sauermilch, im Darminhalt und im jauchigen Eiter. Als Nebenprodukt bildet sie sich bei der Hefegärung des Zuckers. Die Dämpfe der wasserfrei erhitzten Bernsteinsäure wirken auf die Schleimhäute der Halsorgane reizend und wurden daher früher als Expektorans benutzt. Mit Ammoniak und Zinkstaub erhitzt, liefert sie Pyrrol, dessen Dämpfe einen mit ClH benetzten Fichtenspan röten. Diese bequeme Reaktion wird zum Nachweis der Bernsteinsäure benutzt. Die verdünnte wässerige Lösung der Säure und ihrer Salze sind nicht giftig. Die **Glutarsäure,** $CH_2\begin{cases}CH_2COOH\\CH_2COOH\end{cases}$, oder **normale Brenzweinsäure** ist nach Brieger neben Bernsteinsäure im jauchigen Eiter enthalten; sie findet sich ferner im Wollschweiss und im Saft der Zuckerrübe. Giftwirkung besitzt sie nicht. Von NH_2-Derivaten der

beiden Säuren seien die **Asparaginsäure** oder **Aminobernsteinsäure,** das **Asparagin** und die **Glutaminsäure** oder **Aminoglutarsäure** genannt, die ebenfalls ungiftig sind. Wir werden bei den Stoffwechselprodukten auf dieselben zurückkommen. Sie sind ungiftig.

Lit. Heymans, Arch. An. u. Phys. Jg. 1889, p. 168. — L. Oelkers, Chem. Ber. **12**, 1889, p. 1566 (Oxamid löst sich in Wasser 0,5 : 1000). — P. Krohl, Dorp. Arb. Bd. **7**, 1891, p. 130. — Ebstein & Nicolaier, Ueber die exp. Erzeugung von Harnsteinen. Wiesbaden 1891 (mit 6 Tafeln). — Ad. Neuberg, Toxikol. Studien über einige org. Säuren. Diss. Dorpat 1893 (Oxalursäure ist wirkungslos). — Tuffier, Bull. de la soc. anat. de Paris 1893, p. 49; Arch. de phys. norm. et path. [5 sér.] **5**, 1893 (Wiederholung der Versuche von Ebstein u. Nic.). — Navarro, Bull. de la soc. anat. de Paris 1893, p. 658 (Hydronephrose durch Oxamidfütterung). — de Rouville, Nouv. Montpellier méd. **3**, 1894, p. 473 (wie Ebst. u. Nic.). — Leo Schwarz, Arch. exp. P. Bd. **37**, 1896, p. 440. — Ebstein & Nicolaier, Virch. Arch. Bd. **148**, 1897, p. 369. — J. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **37**, 1896, p. 418. — Karl Neuberg, Z. f. physiol. Ch. Bd. **31**, 1901, p. 574 (Nachw. der Bernsteinsäure). — Reinmöller, Beiträge zur Kenntnis des Verhaltens einiger Derivate der Oxalsäure im Organismus. Diss. Rostock 1904.

12. Ameisensäure und deren Derivate.

Die A. ist das unterste Glied der Reihe der Fettsäuren. Sie ist flüssig, flüchtig, mit Wasser und mit Alkohol in jedem Verhältnis mischbar. In wasserfreiem Zustande raucht sie.

Vork. und **Aet.** Unsere Säure dient gewissen Insekten als Waffe. Die Raupen des Gabelschwanzes, Cerura (Dicranura), spritzen, wenn sie gereizt oder angefasst werden, eine farblose Flüssigkeit einige Zoll weit aus einer am Prothorax ausmündenden Drüse. Nach Poulton und nach Meldola enthält dieses Sekret freie A. und zwar bei gut genährten erwachsenen Tieren nach letzterem Autor in 33—40%iger Lösung. Die Menge des Sekretes beträgt pro Larve etwa 50 mg. Ob neben der A. in diesem Sekret noch eine andere Giftsubstanz enthalten ist, ist unbekannt. Das Gift der Ameisen, besonders der roten (Formica rufa), ist ebenfalls durch einen grossen Gehalt an A. ausgezeichnet, und davon hat ja die Säure ihren Namen erhalten. Trotzdem muss als feststehend betrachtet werden, dass neben der Säure in dem Gift namentlich der gefährlichsten tropischen Ameisen noch eine andere uns völlig unbekannte Substanz von lokaler und allgemeiner Wirkung enthalten ist. In frischen Ameisenlarven ist A. noch nicht nachweisbar, wohl aber findet sich hier ein dieselbe in sehr kleinen Mengen bildendes Enzym. Im Gifte der Bienen und anderer stechender Hymenopteren spielt die A. nur eine sehr untergeordnete Rolle. Im Gifte der Stechmücken (Culex, Simulia), Stechfliegen, Bremsen, Flöhe etc. vermutet man A., ohne dass diese jedoch bis jetzt exakt nachgewiesen wäre. Ohne Zweifel ist auch hier neben ihr noch ein anderes, stärkeres Gift vorhanden. Das Gleiche gilt von dem Gift der Drüsen, welche unter den Raupenhaaren z. B. des Fichtenspinners (Cnethocampa pinivora) und des Prozessionsspinners (Cnethocampa processionea), vielleicht auch des braunen Bärs (Arctia) liegen, und von dem Inhalt der hohlen Haare selbst. Der einzige, welcher darin A. nachgewiesen hat, ist Will, dessen Analysen aber

über ein halbes Jahrhundert zurückliegen. Die neueren Untersucher neigen mehr der Ansicht zu, dass es sich um ein kantharidinartiges Gift handelt. Durch Extraktion mit Aether konnte Fabre die mit Widerhaken versehenen Haare dieser Raupen „aus kleinen Harpunen in Samt umwandeln", dessen Einreiben in die Haut keinerlei Reizwirkung ausübte. Das kantharidinartige Gift war auch in den Exkrementen der Prozessionsraupen und vieler anderer Lepidopteren nachweisbar. Von den Brennhaaren der Pflanzen pflegt man meist auch anzunehmen, dass sie A. enthalten; in denen der ostindischen Juckbohne, Negretia pruriens s. Mucuna pruriens DC. (Legum.), fand Vogel wenigstens kleine Mengen derselben, in der Brennessel Haberlandt aber nicht einmal Spuren davon. Anderer Meinung ist Dragendorff, welcher nicht nur von Urtica urens L., Urtica dioica L. und Girardinia palmata Gaudich, sondern auch noch von vielen anderen Urticaceen behauptet, dass sie freie A., zum Teil neben einem Enzym und einem Glykoside, enthalten. Zum Schluss seien noch die Nesselorgane der Coelenteraten oder Knidarier (κνιδάω, mit Nesseln peitschen) erwähnt. Die bekanntesten sind die Seenessel, Physalia, und die Seeanemone, Actinia. Man pflegt zwar zu sagen, dass der durch Berührung der Haut mit diesen Weichtieren erzeugte Juckausschlag durch A. hervorgebracht werde; ein analytischer Beleg dafür ist aber nicht erbracht; wohl aber haben Portier & Richet einen anderen Stoff in den Nesselkapseln nachgewiesen, nämlich Hypnotoxin. Gegen die Anwesenheit der A. spricht, dass das Gift in Alkohol unlöslich und dass es nicht dialysabel ist. — Neuerdings kommt eine 12,5—13%ige Lösung von A. als Konservierungsmittel von Fruchtsäften unter dem Namen Fruktol in den Handel. Ein zweites, dem genannten sehr ähnliches Präparat nennt sich Werderol. Ich habe gegen beide etwas einzuwenden, obwohl ich weiss, dass die Bienen ihren Honig ebenfalls durch A. konservieren.

Wirk. und **Sympt.** Auf die Haut in konzentrierter Form gebracht, dringt unsere Säure rasch ein und kann Blasenbildung, ja Nekrose hervorrufen. Die dabei auftretenden Schmerzen sind sehr heftig. Verdünnt wenden wir A. als Ameisenspiritus zum Einreiben und als Zusatz zu Bädern an, um die Haut zu röten. Unter die Haut gespritzt, macht die A. schon in sehr kleinen Dosen Schmerz, Hyperämie, Entzündung. Innerlich hat sie zuerst Mitscherlich (1845) bei Tieren in 7%iger Lösung eingeführt und Aetzung des Magens wie nach unorganischen Säuren bekommen. Als resorptive Wirk. trat Nephritis ein, an der die Tiere starben. Das Natriumformiat besitzt keine Aetzwirkungen, ist aber trotzdem nicht ungiftig. Nach H. Mayer macht es an Katzen (bei 0,4 pro kg) Somnolenz, an Hunden Erbrechen und an Kaninchen nichts. Analog der Oxalsäure, aber abweichend von allen anderen organischen Säuren wird die A. im Organismus nicht verbrannt, sondern erscheint bei Einfuhr grösserer Dosen ihrer Hauptmenge nach im Harn. Eben daher reizt sie auch die Niere so stark. Das Blut der Versuchstiere wird, vielleicht infolge von Hämolyse, bei der Sektion auffallend hell beschrieben.

Nachw. Der normale Kaninchenharn enthält nach Blum und der Hundeharn nach Pohl oft kleine Mengen von A. Bei Menschen kann sie nach le Nobel

im diabetischen Harn vorkommen. Für die Untersuchung des Harns auf Uebergang eingegebener oder eingespritzter A. ist dies natürlich von Wichtigkeit. Zur Abtrennung aus dem Harn säuert man mit verd. Schwefelsäure an und destilliert. Reaktionen der freien Säure und ihrer Salze: 1. Erwärmen mit Quecksilbersublimat giebt eine weisse Abscheidung von Kalomel. 2. Erwärmen mit fein verteiltem gelben Quecksilberoxyd giebt Graufärbung unter Abscheidung von metallischem Quecksilber. 3. Erwärmen mit Silbernitrat führt zu Schwärzung unter Abscheidung von metallischem Silber. — Alle drei Reaktionen beruhen auf den reduzierenden Eigenschaften der Säure. Betreffs der quantitativen Bestimmung der A. sei auf Freyer verwiesen.

Lit. Will, Frorieps Notizen, dritte Folge, Bd. 7, 1848, p. 145. — A. Forel, Ztschr. f. wiss. Zoologie Bd. **30**, 1878, Suppl. p. 28 (Giftapparat der Ameisen). — Vogel, Sitz.-Ber. d. Münch. Akad. d. Wissensch., Math.-phys. Kl. Bd. **12**, 1882, p. 344. — C. Keller, Kosmos, 7. Jg. Bd. **13**, 1883, p. 302 (Prozessionsraupen). — G. Haberlandt, Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. **93**, 1886, I, p. 130. — H. Mayer, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 122. — C. le Nobel, Med. Cbl. 1886, Nr. 36. — E. B. Poulton, Rep. of the 57. meeting of the Brit. Assoc. of adv. of sc. 1887, p. 765; Transact. of the Entom. Soc. London 1886. — Blum, M. m. W. 1893, p. 602. — Jul. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 286. — Franz Freyer, Chem.-Ztg. 1895, Nr. 51, p. 1184. — H. J. Fabre, Ann. des sc. natur. [8] Bd. **6**, 1898, p. 253. — G. Dragendorff, Heilpflanzen (Stuttgart 1898), p. 179. — Th. Husemann, Eulenb. Realenc. dritte Aufl. Bd. **24**, 1900, p. 260. — S. Artaud, Compt. rend. de la Soc. Biol. **53**, 1901, p. 103 (Stomatitis durch Prozessionsraupen). — P. Méguin, Ebenda p. 129 (über dasselbe). — P. Portier & C. Richet, Compt. rend. de l'Ac. d. sc. **134**, 1902, p. 247. — O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiol. d. niederen Tiere (Jena 1903), p. 305 u. 338—351 (mit erschöpfender Lit.). — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. **99**, 1903, p. 167 (enzymatische A.-Bildung; Vorkommen der A. im Regenwurm u. in Ameisenpuppen).

Von den Derivaten der A. interessiert uns zunächst der **Methylalkohol**, CH_3OH, auch Holzgeist oder Karbinol genannt. Er ist namentlich von Pohl eingehend untersucht worden. Seine akute Rauschwirkung ist wesentlich geringer als die des Aethylalkohols, aber sie klingt viel langsamer ab, und öfter wiederholte an sich unschädliche Gaben führen zu schweren anatomischen Veränderungen, namentlich zu Fettleber, und töten durch Atemlähmung. Während ferner der Aethylalkohol im wesentlichen verbrannt wird, geht ein Teil des Methylalkohols in Ameisensäure über und verlässt als solche den Organismus mit dem Harn. Wir werden bei Besprechung der Alkohole später des Methylalkohols nochmals Erwähnung thun. Grosse Dosen Methylalkohol machen nach Joffroy & Serveaux Temperaturkollaps und Koma. Bei subkutaner Einführung wird er nach Bongers teilweise durch den Magen ausgeschieden. Bei intravenöser Einführung verursacht er unter Umständen hämorrhagische Magendarmentzündung. — Methylalkohol findet sich neben Essigsäure im rohen Holzessig und in der Schlempe; verestert findet er sich z. B. im Gaultheriaöl (als Methylsalicylat). Auch **Methylacetat** und **Methylamin** gehen beim Hunde teilweise in Ameisensäure über. Die Wirkung anlangend, machen nach Overton Methylacetat, **Methylformiat, Aethylformiat** und **Aethylacetat** bei einmaliger Darreichung Narkose, die allerdings beim Methylformiat bald vorübergeht. Bei wiederholter Darreichung von Methylformiat und Aethylformiat kommt es nach S. Weber und nach Lorey zu Krämpfen und zu Koma, wobei der Tod eintreten kann. Der **Methylendimethyläther**, $CH_2(OCH_3)_2$, hat unter dem Namen **Methylal** als Schlafmittel Anwendung gefunden, wirkt jedoch lokal reizend und schädigt das Herz.

Das wichtigste Derivat der Ameisensäure ist der **Formaldehyd**,

HCHO, auch Methylaldehyd genannt. Seine mindestens 35%ige wässerige Lösung ist als Formaldehydum solutum in der Apotheke vorrätig, wird aber häufig auch als Formalin oder Formol bezeichnet. Er entsteht, wenn man Methylalkoholdämpfe mit Luft gemischt über glühende Spiralen aus Platin leitet und die entweichenden Dämpfe abkühlt. Beim Kochen der wässerigen konzentrierten Lösung des Formaldehyds entsteht ein in Wasser unlösliches Polymerisationsprodukt, der **Paraformaldehyd,** $(CH_2O)_3$, auch Trioxymethylen genannt. Er bildet ein weisses Pulver, welches beim trockenen Erhitzen wieder in gasförmigen Formaldehyd übergeht. Die Medizin benutzt das Formalin namentlich zur Oberflächendesinfektion (in Zimmern) sowie zum Konservieren und Härten von tierischen und menschlichen Präparaten. Der bei der Desinfektion entstehende Dampf ist zwar für die Schleimhäute sehr reizend, aber doch nicht sehr giftig, da Tiere denselben stundenlang ertragen. Er lässt sich ferner durch Verspritzen von Ammoniak sofort beseitigen, da beide Substanzen sich zu dem geruchlosen und kaum giftigen **Hexamethylentetramin,** $(CH_2)_6N_4$, verbinden. Als Arzneimittel führt letzteres auch wohl den Namen **Urotropin.** Bringt man wässerige, etwa 3—4%ige Formaldehydlösung auf die Haut, so wird diese unangenehm rauh, weil die obersten Schichten derselben gehärtet werden und absterben. Solche Lösungen besitzen nämlich die Eigenschaft, alle tierischen Gewebe unter Eiweisskoagulation und chemischer Umwandlung zu härten und fäulnisunfähig zu machen. Diese Wirkung ähnelt bei den Bindegewebssubstanzen der Gerbung, und man spricht daher wohl von Formalingerbung. So nützlich diese Wirkung uns bei der Härtung und Konservierung von Präparaten ist, so schädlich ist sie bei Nahrungsmitteln, die dadurch an Verdaulichkeit erheblich verlieren. Daher ist der Zusatz von Formalin zu Fleisch, Kaviar und Milch mit Recht bei uns gesetzlich verboten. Bei innerlicher Einführung unseres Mittels in dünner Lösung äussert sich diese härtende, eiweissumwandelnde und zelltötende Wirkung an der Schleimhaut des Mundes, Magens und Darms. In konzentrierterer Form wirkt er geradezu ätzend und kann daher zum Wegätzen von spitzen Kondylomen benutzt werden. Das Blut schädigt er in seiner Zusammensetzung und Funktionsfähigkeit, selbst wenn er sehr verdünnt ist. Enzymlösungen werden durch Formalin sehr rasch unwirksam. Bei Einspritzung sehr verdünnter Lösungen ins Blut erfolgt bei Tieren der Tod unter Dyspnöe, Krämpfen, Opisthotonus. Bei nicht letalen Dosen erscheint er im Harn nicht unverändert, sondern zum Teil als Ameisensäure (Blum, Pohl). Ob an der giftigen Wirkung grösserer Dosen auf das Centralnervensystem seine reduzierenden Eigenschaften mit beteiligt sind, ist schwer festzustellen. Kluber & Erlanger berichten, dass ein 47jähriger Mann aus Versehen Formalin trank. Es erfolgte Stupor wie bei starkem Alkoholrausch. Nasen-, Mund- und Rachenschleimhaut waren gerötet. 24 Stunden lang bestand Anurie; alsdann wurde ameisensäurehaltiger Harn gelassen. Gianelli fand, dass Einatmung konzentrierter Formalindämpfe auf die betroffenen Schleimhäute nekrotisierend wirkt. Nach subkutaner Einspritzung wurde es vergebens in der Exspirationsluft gesucht. — Als Antidot bei akuter innerlicher Formaldehydvergiftung können Eiweisslösungen, Milch, Gelatinelösungen, sowie Ammonium aceticum (als Spiritus Mindereri) dienen.

Nachw. Formaldehyd hat wie alle löslichen Aldehyde reduzierende Eigenschaften für Metalloxyde, woran er bei grösseren Mengen leicht zu erkennen ist. Er bildet ferner wie alle Aldehyde eine Alkalibisulfitverbindung. Endlich giebt er wie ebenfalls alle Aldehyde eine Farbenreaktion mit p-Diazobenzolsulfosäure. Trotzdem bietet sein Nachw. in Nahrungsmitteln und in Leichenteilen oft erhebliche Schwierigkeiten, da ja meist nur Spuren vorhanden sind. F. Jean erwärmt 100 ccm Milch, der er einige Tropfen H_2SO_4 zugefügt hat, auf 80°, um das Eiweiss zu koagulieren, und destilliert die Hälfte dann ab. In dem Destillat ist das Formaldehyd, soweit es sich noch nicht mit dem Milcheiweiss chemisch verbunden hat, vorhanden. Thomson destilliert 100 ccm Milch, sammelt die ersten 20 ccm des Destillats, fügt ihm 5 Tropfen einer ammoniakalischen Silberlösung hinzu und setzt 12—18 Stunden in einem dunkeln Raum. Bei Anwesenheit von Formaldehyd schwärzt sich die Flüssigkeit. Denigès bedient sich der Schiffschen Reaktion. Dieselbe besteht darin, dass sich aus Fuchsin bei Gegenwart von Schwefligsäureanhydrid das farblose Bisulfit des Rosanilins bildet; bei Gegenwart eines Aldehyds erscheint die ursprünglich rote Farbe wieder. Diese Reaktion ist äusserst empfindlich. Jörissen weist Formaldehyd in der Milch nach, indem er zu 10 ccm Milch 2 ccm einer 1‰igen Phloroglucinlösung in Gegenwart von Natronlauge hinzufügt. Enthält die Milch auch nur $^1/_{20000}$ Formaldehyd, so färbt sich die Flüssigkeit nach kurzer Zeit rötlich. — Eine weitere Methode des Nachweises von Formaldehyd ist die von Riegler; dieselbe besteht darin, dass eine verdünnte Lösung von Formalin auf Zusatz von salzsaurem Phenylhydrazin und Aetznatron sich rosa färbt. Gut und empfindlich ist auch die Hennessche Probe: auf Zusatz von Benzonaphtol und Schwefelsäure färbt sich eine verdünnte Formalinlösung karmoisinrot. Crespolani hat alle angegebenen Methoden nachgeprüft, indem er Milch, Fleisch etc. mit Formaldehyd versetzt hat, und kommt zu dem Ergebnis, dass das beste Mittel, die möglichst grösste Menge Formaldehyd aus den Nahrungsmitteln zu gewinnen, die Destillation nach erfolgter genauer Neutralisation ist. Er hat ferner Tiere mit Formaldehyd vergiftet und kurz darauf die Eingeweide, Lunge, Leber, Herz, Milz, Nieren und Gehirn untersucht und in allen Organen Formaldehyd mit Sicherheit nachweisen können. Nach einiger Zeit wird der F. in Eiweissgemischen unnachweisbar.

Die quantitative Bestimmung des Formaldehyds in wässerigen Lösungen hat Crespolani nach folgenden zwei Methoden mit guten Resultaten ausgeführt:

Die erste besteht darin, dass man der Formaldehydlösung Jodjodkaliumlösung im Ueberschuss und Kalilauge bis zur hellgelben Färbung hinzusetzt. Nach einigen Minuten übersättigt man mit Salzsäure und titriert das nicht gebundene Jod mit Natriumthiosulfat in Gegenwart von Natriumbikarbonat.

Die zweite Methode beruht auf der Eigenschaft des Formaldehyds, mit Cyankalium ein Additionsprodukt zu geben. Fügt man diesem salpetersaure Silberlösung, die man vorher mit Salpetersäure angesäuert hat, hinzu, so bildet sich nicht Cyansilber, sondern metallisches Silber scheidet sich aus. In der vom metallischen Silber getrennten Flüssigkeit bestimmt man das unzersetzt gebliebene salpetersaure Silber.

Die dritte Methode besteht in der Ueberführung des Formaldehyds in Hexamethylentetramin. Diese hat das Deutsche Arzneibuch sanktioniert. Sie ist jedoch nur brauchbar, wenn man die von Kippenberger hervorgehobenen Fehlerquellen nach Möglichkeit vermeidet.

Lit. O. Loew, Münch. Ges. f. Morph. u. Phys., Bericht vom Mai 1888. — A. Langgaard, Ther. Mh. 1888, p. 24 (Methylal). — Krafft-Ebing, Ebenda p. 57 (über dasselbe). — F. Berlioz & A. Trillat, Gaz. méd. de Paris 1892; Compt. rend. **115**, 1892, p. 290 (Wirk. der Formalindämpfe). — H. Aronson, B. kl. W. 1892, p. 749. — Jul. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 296. — F. Blum, M. m. W. 1893, p. 602. — K. B. Lehmann, Ebenda Nr. 32 (Formalindesinfektion). — C. Hauser, Ebenda Nr. 30 u. 35 (Konservierung von Bakterienkulturen). — Bongers, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 435. — Joffroy & Servaux, siehe bei Kunkel, Tox. p. 404. — R. Kobert, M. m. W. 1899, Nr. 22, p. 752 (Paraformaldehydvergasung zu Desinfektionszwecken). — Lorey, Ueber die physiol. Wirk. einiger Ester der Fettreihe. Diss. Würzburg 1899. — Gianelli, Malys Jbt. Bd. **31**, 1901, p. 108. — S. Weber, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 113. — C. Kippenberger, Ztschr. f. anal. Chem. Bd. **42**, 1903, p. 686. — Eli Crespolani, Bollet. Chim.-Farm. 1903, Okt. u. Nov. — G. Wendt, Ap.-Ztg. 1904, Nr. 11, p. 86 (Behrings Vorschlag, der Säuglingsmilch Formalin zuzusetzen, ist verwerflich).

Abb. Sehr schöne mikrosk. Abb. von Nekrosen der Leber, erzeugt durch direkte Injektion von Formalinlösungen in dieses Organ, finden sich bei H. Hensen, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 49.

13. Essigsäure und deren Derivate.

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Bis Ende der 80er Jahre waren akute Vergiftungen durch unsere Säure Seltenheiten, so dass Schuchardt aus der ganzen Litteratur nur 6 Fälle anzuführen vermochte, von denen 4 durch innerliche Darreichung und 2 durch Einspritzen des essigsäurehaltigen Liquor Villati in eiternde Wunden zu stande gekommen waren. Ich selbst vermochte bei der ersten Auflage dieses Buches den Fällen von Schuchardt nur einen und zwar 1891 in Dorpat durch Genuss von Essigsprit vorgekommenen hinzuzufügen. Seitdem hat sich die Sachlage wesentlich geändert. Während nämlich früher dem Publikum keine stärkere Essigsäure zugängig war, als sie im Essigsprit enthalten ist, d. h. als eine 10—12%ige, ist in den letzten 15 Jahren in den Hausgebrauch die Essigessenz eingedrungen, welche 10—20fach verdünnt werden muss, um einen Küchenessig, d. h. eine etwa 4%ige Essigsäure zu liefern. Diese Essigessenz wird nicht durch Gärung gewonnen, sondern aus mit Schwefelsäure zersetztem essigsaurem Kalk, der seinerseits wieder aus rohem Holzessig und Aetzkalk hergestellt worden ist. Das Reaktionsprodukt entbehrt völlig der den Wert des Tafelessigs ausmachenden Bouquetsubstanzen. Es wird über chromsaurem Kalium rektifiziert und enthält dann 80% Essigsäure (nach Stumpf sogar bis 90%), ist also beinahe so konzentriert als der Eisessig, welcher 96% $C_2H_4O_2$ enthält. Die Essenz besitzt daher alle Eigenschaften einer starken Säure und ist natürlich kein Nahrungs- oder Genussmittel im Sinne des Nahrungsmittelgesetzes, sondern ein Gift. So kommt es, dass durch diese Essenz bis Juni 1903 bereits 100 Vergiftungen zu stande gekommen sind. Nach einer Zusammenstellung der Abwehrkommission der deutschen Gärungsessigfabrikanten kamen von diesen 100 Fällen vor

25	in den Jahren 1889—1896,	d. h. durchschnittlich	3	pro Jahr; hiervon letal	11,
49	„ „ „ 1897—1901,	„ „ „	10	„ „ „ „	26,
19	in dem einen Jahre 1902,	„ „ „	19	„ „ „ „	14,
7	im ersten Vierteljahr 1903,	„ „ „	28	„ „ „ „	4.

Der Prozentsatz der Todesfälle beträgt demnach 55, ist also ein gewaltig hoher. Hiervon betreffen 36 Fälle Kinder unter 5 Jahren; 5 Fälle sind Selbstmorde. In 3 Fällen wurde mit Essigessenz ein Selbstmordversuch gemacht und in einem Falle ein Mordversuch. Ein einziger Fall ist eine Medizinalvergiftung. Aeusserliche Verätzung wurde mehrmals beobachtet. Schädliche Wirk. eines Essigfussbades beschrieb Bobrik.

Wirk. Für Essigessenz gilt fast alles, was ich über ätzende Säuren im allgemeinen gesagt habe, nur dass nie Magenperforation vorkommt. Zur schwereren Läsion der ersten Wege kommt die An-

säuerung des Bluts in den Magenwandungen. Blutkörperchen werden im Reagenzglas durch Essigsäure gelöst oder ausgelaugt; so auch bei Vergiftungen. Falls Verschlucken eintrat, kommt Aetzung der Lunge hinzu. Die Epidermis der äusseren Haut wird durch mehr als 30%ige Essigsäure erweicht und abgetötet; das Bindegewebe quillt stark.

Sympt. Furchtbarer Schmerz; blutiges Erbrechen, Durchfall, Entleerung von braunem oder blutigem Harn, Peritonitis, tiefe Somnolenz, Kollaps. Bei Kindern kann der Tod blitzartig schnell eintreten. Falls nicht rascher Tod eintritt, kann Fieber, Atemnot, Glottisödem oder Lungenentzündung folgen. In einem von Wygodschikow beschriebenen Falle, der einen 13jährigen Knaben betraf, dauerte das Fieber 17 Tage. Erbrechen und Speichelfluss hielten 25 Tage an. Das Schlucken war merkwürdigerweise nicht behindert. Ein von Curschmann beschriebener Fall betrifft ein 4jähriges Kind, welches Somnolenz, Eiweissharn, Anurie, Erbrechen und fieberhafte Pneumonie bekam; trotzdem erfolgte Heilung. Nach demselben Autor nahm ein junger Mann, in der Meinung, Schnaps vor sich zu haben, einen kräftigen Schluck Essigessenz. Nachdem das heftige Brennen ihn über seinen Irrtum aufgeklärt hatte, trank er soviel Wasser, als er irgend konnte (10—15 Liter) und kam mit einer leichten Verätzung des Rachens davon. Brandt berichtet, dass ein etwa 4jähriges Kind von seinem Grossvater statt Schnaps Essigessenz bekam und unter hohem Fieber, Somnolenz und auffallender Blässe starb. In einem von Schäffer beschriebenen Falle starb ein älterer Mann nach Genuss von 125 ccm Frankfurter Essigessenz binnen 6 Stunden. Diesem Autor verdanken wir auch den genauesten Sektionsbericht. In einem von Marcinowski beobachteten Falle erfolgte bei einem 3jährigen Knaben nach Genuss eines Esslöffels Essigessenz Erbrechen, tiefer Kollaps, Rückkehr des Bewusstseins und dann von neuem ein höchst beängstigender Schlafzustand. Der Harn war hämoglobinurisch, wurde aber rasch wieder normal. Drei Fälle von absichtlichem Eingiessen von Essigessenz ins Ohr beschrieb Jürgens. Es handelte sich um drei Militärpflichtige, welche dadurch militärfrei werden wollten. Natürlich entstand eine Otitis media purulenta mit Perforation. Gleich nach dem Eingiessen soll kein besonderer Schmerz aufgetreten sein. Bei Versuchen an Haustieren sah Fröhner Kolik, Schwanken, Lähmung der Beine, Blutharnen und Lungenödem eintreten.

Die **Dos. let.** betrug in dem von Stumpf beschriebenen Falle, der einen 32jährigen Mann betraf, ungefähr 1 Esslöffel Essenz, was 12 g wasserfreier Essigsäure entsprechen würde. Diese geringe Dosis wirkte nach 4 Tagen tödlich, obwohl sie zu gleichen Teilen mit Wasser verdünnt, also als 40%ige Lösung getrunken worden war. Bei pflanzenfressenden Tieren hat man als let. Dose 0,49 g pro kg Körpergewicht festgestellt.

Sekt. Nach älteren Beobachtungen sollen violette Blutinfiltrationen der Haut der abhängigen Körperteile und violette Totenflecke vorgekommen sein. Die Zunge und Mundschleimhaut wird teils als weisslich, teils als braun geschildert. Auch die Speiseröhre ist in grösserer Ausdehnung angeätzt und bräunlich verfärbt gefunden worden.

Magen mit brauner hämatinhaltiger Flüssigkeit gefüllt. Die Magenwandungen weich, von umfangreichen bis handtellergrossen Blutungen durchsetzt; an den übrigen Stellen dunkelgrau verfärbt, und auch hier durch subepitheliale Ekchymosen braun gesprenkelt. Zwölffingerdarm gerade ebenso stark und in gleicher Weise verändert wie der Magen. Auch im übrigen Dünndarm sind Blutungen beobachtet worden; zwischen den Blutaustritten die Schleimhaut geschwollen, dunkelgraubraun. Die Reaktion im ganzen Dünndarm sauer. Peritoneum graurot. Blut der Gefässe arm an Blutkörperchen, dagegen reich an Schatten und an aufgelöstem Hämoglobin, in dünnen Schichten an der Luft auffallend hellrot werdend. Niere zeigt die Sammelröhren und einen Teil des Labyrinthes gefüllt mit braunen Cylindern; Epithelien vielfach nekrotisch. Harn der Harnblase hämoglobinurisch. — In der Lunge können sich pneumonische Herde finden. In dem Brandtschen Falle war die Essigessenz gar nicht bis in den Magen gelangt, hatte aber Mund, Schlund und Speiseröhre verätzt und tödliche Bronchopneumonie herbeigeführt. Denys & Stubbe erzielten durch direkte Injektion von verd. Essigsäure in den Ductus choledochus ausgedehnte Lebernekrosen.

Nachw. Häufig verrät sich die freie Säure schon durch ihren Geruch. Ist sie sehr stark verunreinigt und verdünnt, so destilliert man sauer, neutralisiert das Destillat z. B. mit Natriumkarbonat und dunstet es ein. Zur Erkennung der hierbei zurückbleibenden Acetate dienen folgende Reaktionen. 1. Mit konz. Schwefelsäure schwach erwärmt, entwickelt sich Essigsäuregeruch, der nach Zusatz von etwas Alkohol in den des Essigäthers übergeht. 2. Eisenchlorid färbt die (neutrale) Lösung der Acetate unter Bildung von essigsaurem Eisenoxyd tiefrot; diese Färbung verschwindet bei Zusatz von Salzsäure, sowie beim Kochen, im letzteren Falle unter Bildung eines Niederschlages von basisch-essigsaurem Eisenoxyd. 3. Silbernitrat fällt aus konz. Alkaliacetatlösungen weisses krystallinisches Silberacetat, welches sich in heissem Wasser löst und beim Erkalten in Form glänzender Nadeln wieder abscheidet. 4. Zum Nachw. minimaler Mengen erhitzt man das fragliche Alkaliacetat im Reagenzglas trocken mit Arsenigsäureanhydrid, wobei ein durchdringender giftiger Geruch nach Kakodyloxyd auftritt. Allerdings geben auch einige höhere Homologe unserer Säure dieselbe Reaktion. — Der Nachw. der Säure im Mageninhalt gelang schon oft; mir gelang es in dem Dorpater Falle, im Blute essigsaure Salze nachzuweisen. Der normale Mensch verbrennt den Essig der Nahrung völlig. Dagegen findet sich freie, endogen durch Mikroben gebildete Essigsäure in normalen menschlichen Fäces nicht selten. Krankhafterweise findet sich freie Essigsäure öfters im Mageninhalt auch ohne Essiggenuss als Gärungsprodukt der Kohlehydratnahrung, z. B. bei Magenektasie der Erwachsenen, sowie bei Magenkatarrh der kleinen Kinder. Acetate sind spurweise im Safte verschiedener Organe (Milz, Muskeln), im Blute bei Leukämie, im Schweiss, in der Galle etc. gelegentlich gefunden worden. Im Harn hat v. Jaksch namentlich bei fieberhaften Erkrankungen, sowie bei Leberleiden niedere Fettsäuren und darunter namentlich Essigsäure nachweisen können.

b) Chronische Vergiftung.

Dass Arbeiter in Fabriken, welche beständig Dämpfe erhitzter Essigsäure einatmen müssen, dadurch entzündliche Reizung der zugängigen Schleimhäute bekommen können, ist leicht verständlich. Namentlich chronische Reizzustände der Respirationsorgane hat man dabei früher öfter beobachtet. Jetzt gehören dank guter Fabrikhygiene solche Vorkommnisse zu grossen Seltenheiten. Eine ganz andere Form des chronischen Acetismus kommt nach Kunkel beim Landvolke (wohl

nur in Bayern) vor, welches durch langdauernden Essiggenuss übermässige Körperfülle bekämpfen zu können glaubt. Bei eiteln jungen Mädchen soll dadurch schon öfter Anämie, Kurzatmigkeit und chronischer Magendarmkatarrh hervorgerufen worden sein. Auch Mageneктasie mit fortwährender Essigsäurebildung (neben Milchsäure) kann bei langer Dauer den Menschen kachektisch machen.

Lit. Bobrik, Ueber Essigsäureverg. durch ein Fussbad. Diss. Königsberg 1863. — C. Heine, Virch. Arch. Bd. **41**, 1867, p. 24 (Verg. durch Einspritzen in Wunden; ferner Experimentelles). — R. v. Jaksch, Z. physiol. Ch. Bd. **10**, 1886, p. 536. — Denys & Stubbe, La Cellule 1893. — Verg. einer alten Frau durch irrtümliche Darreichung von Essigs. unter Wasser statt Arznei, Tod. Pharm. Journ. and Trans. 1894, 20. jan., p. 598. — Hitzig, Schweiz. ärztl. Korr.-Bl. 1896, p. 669 (Hämoglobinurie u. Hämoglobinämie). — J. Stumpf, M. m. W. 1898, Nr. 22. — Wygodschikow, Wratsch 1901, Nr. 39. — Welch gefährliches Gift die konz. Essigessenz ist. Erste Publikation der Abwehrkommission des Verbandes Deutscher Essigfabrikanten. Berlin 1901 (Zusammenstellung der Berichte über 69 Fälle von Verg.). — Marcinowski, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1902, p. 134. — Curschmann, Ebenda 1902, Nr. 11 (2 Fälle). — Schäffer, Ebenda Nr. 11—12. — Brandt, Ebenda Nr. 13. — Zweite Publikation der oben genannten Abwehrkommission. Berlin 1903 (31 weitere Fälle). — Erw. Jürgens, Monschr. f. Ohrenheilk. 1903, Nr. 12.

c) Salze und Derivate der Essigsäure.

1. **Acetate,** d. h. essigsaure Salze, finden sich z. B. im Liquor Kalii acetici und im Liquor Ammonii acetici. Die in ihnen enthaltene Essigsäure erscheint beim Eingeben dieser Salze im Harn nicht wieder, sondern wird, wenigstens der Hauptsache nach, zu Kohlensäure verbrannt. Das essigsaure Natrium hat innerlich fast keine andere Wirkung als Salzwirkung. Bei intravenöser Einführung wirkt es gefässerweiternd und in grösseren Dosen macht es Somnolenz. Das weiter unten noch zu besprechende homologe propionsaure Natrium wirkt ebenso, nur etwas stärker.

2. Die **Mono-, Di-** und namentlich die **Trichloressigsäure** sind stärkere Aetzmittel als die Essigsäure; letztere wird daher zum Aetzen z. B. der Halsorgane ärztlich gebraucht. Diese Aetzwirkung beruht auf ihrer stärkeren Affinität zum Eiweiss; sie wird daher auch als Eiweissfällungsmittel in der Harnchemie benutzt. Das Natrium trichloraceticum, um dessen Wirkung gestritten worden ist, macht bei Einführung grosser Dosen ins Blut Somnolenz und eine Art Narkose.

3. Das **Natrium bromaceticum** macht nach Steinauer centrale Lähmung und eigenartige Störung der Herzmuskelthätigkeit. Auch an den Muskeln des Frosches kann man nach Pohl nachweisen, dass die Muskelsubstanz sich auf Reize zwar zusammenzieht, aber nicht wieder erschlafft. Auch das entsprechende Natrium chloraceticum wirkt analog, nur schwächer.

4. Die **Acetessigsäure,** $CH_3CO.CH_2COOH$, früher auch als Aethyldiacetsäure bezeichnet, findet sich beim Säurediabetes und bei anderen schweren Ernährungsstörungen und Stoffwechselkrankheiten im Harn. Sowohl die freie Säure als ihre Salze zerfallen beim Kochen in Aceton und Kohlensäure. Auch schon bei längerem Stehen des Harns scheint eine Zersetzung eintreten zu können. Das Natriumsalz wird, innerlich verabfolgt, in Grammdosen von Hunden und Menschen vertragen und

verbrannt. Der durch Pankreasexstirpation diabetisch gemachte Hund scheidet sie dagegen zum Teil als Aceton aus. Auch grössere Dosen wirken beim Menschen nicht störend. So gab Frerichs einzelnen Patienten bis 40 g Acetessigsäure bezw. deren Natriumsalz ein und sah sie gesund bleiben. Im Harn trat keine Spur der Säure auf, wohl aber wurde Aceton durch die Lungen und den Harn in vermehrtem Grade ausgeschieden. Geelmuyden nahm selbst binnen eines Tages 21 g Acetessigsäure und 15 g Natrium bicarbonicum ein und blieb gesund. Im Harn erschien nur 0,73 % der eingenommenen Säure als Aceton oder unverändert wieder. Die Lungenausscheidung wurde allerdings nicht berücksichtigt. Während bei normalen Hunden unsere Säure auch in grossen Dosen bei innerlicher Verabfolgung nach Frerichs, Albertoni, v. Jaksch, Schwarz etc. völlig verbrannt oder mindestens bis zu Aceton umgesetzt wird, ändert sich dies schon, wenn man den Tieren so viel Natrium bicarbonicum giebt, dass der Harn alkalisch wird. Ein Teil der Säure findet sich dann unverbrannt, also als Na-Salz im Harn wieder. Auch das Kaninchen verbrennt sie nur mangelhaft. Sehr grosse Dosen können Albuminurie machen.

Zum **Nachw.** unserer Säure im Harn benutzt man die Gerhardtsche, die Rieglersche und die Lipliawskische Reaktion. Erstere besteht in Weinrotfärbung mit Eisenchlorid. Ueber die dabei möglichen Verwechslungen, über die Lipliawskische Reaktion, sowie über die quantitative Bestimmung sei auf Thierfelder-Hoppe-Seyler verwiesen. Die Rieglersche besteht in Rosarotfärbung des Harns bei Zusatz von Jodsäure und Schwefelsäure; damit geschütteltes Chloroform darf sich nicht färben. Unter allen Umständen muss man die betreffenden Organe oder Flüssigkeiten sehr rasch in Arbeit nehmen, da unsere Säure sehr leicht in Aceton und Kohlensäure zerfällt. Dieser Zerfall geht auch beim Destillieren der Säure leicht vor sich. Er verläuft nach der Formel

$$\underset{\text{Acetessigsäure}}{CH_3CO.CH_2COOH} = \underset{\text{Aceton.}}{CH_3COCH_3} + CO_2$$

5. **Aceton,** CH_3COCH_3, ist eine mit Wasser, Alkohol, Aether mischbare Flüssigkeit von eigenartigem Geruch. Es siedet bei 56,3° C., kann daher durch Destillation z. B. aus Harn ohne weiteres erhalten werden. Mit sauren schwefligsauren Alkalien vereinigt es sich zu krystallinischen Verbindungen. Es lässt sich darstellen durch Erhitzen von Zucker mit Alkalien, sowie durch Oxydation von Gelatine (Blumenthal & Neuberg) und von Eieralbumin (Orgler) mit Wasserstoffsuperoxyd und Eisensalz. Aus β-Oxybuttersäure entsteht es leicht durch Oxydation, und aus Acetessigsäure, wie wir sahen, schon durch einfache Destillation. Diese drei Substanzen, Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure, bezeichnet man nach Geelmuyden zusammenfassend als Acetonkörper, da sie sehr häufig beim Menschen nebeneinander vorkommen. Die chemische Technik gewinnt das Aceton durch trockene Destillation von essigsaurem Baryt oder von Holz und Zucker mit Kalk. Aetzende Eigenschaften hat es nicht im mindesten. Akute Vergiftungen von Menschen durch dasselbe bei irrtümlichem oder absichtlichem Einnehmen sind nicht vorgekommen und auch nicht gut denkbar. Unter Acetonämie und Acetonurie verstehen wir einen Symptomenkomplex, bei welchem neben anderen uns nicht immer bekannten Stoffen unsere Acetonkörper im Organismus gebildet werden, so dass schon ohne chemische Analyse lediglich mit der Nase die Diagnose auf Anwesenheit von A. oder acetonartig riechenden Körpern

nicht nur bei der Sektion, sondern selbst bei Lebzeiten aus dem Geruche der Exspirationsluft gestellt werden kann. Der erste, welcher Acetonurie beobachtet hat, war Petters (1857). Jetzt thun wir gut, folgende Formen derselben zu unterscheiden. Nach v. Jaksch, Legal, Boeri, Stammler, Waldvogel etc. giebt es eine physiologische Acetonurie, denn es gelang, aus dem 24stündigen Harn beliebiger normaler Menschen genügende Mengen einer Substanz zu gewinnen, welche A.-Reaktionen giebt (R. v. Engel). Nach Rosenfeld tritt sie namentlich bei reiner Fleischkost auf. Sie fehlt auch bei Kindern nicht (Baginsky). Weiter giebt es eine fieberhafte Acetonurie, die bei jedem anhaltenden hohen Fieber nachweisbar ist. Als dritte Form führt v. Jaksch eine karcinomatöse Acetonurie an, die bei schweren Formen von Karcinom vorkommen kann und die allgemeine karcinomatöse Autintoxikation begleitet. Wir können diese Form verallgemeinern und viertens von einer inanitiellen Acetonurie reden (Fr. Müller). Nach Lorenz giebt es fünftens eine digestive Acetonurie, welche bei beliebigen Digestionsstörungen sich als Begleiterscheinung einstellt und stets von Auftreten der Acetessigsäure begleitet ist. Baginsky ist geneigt, noch eine sechste Form, die konvulsivische Acetonurie, aufzustellen, da er bei Kindern mit sogen. eklamptischen und mit epileptischen Anfällen im Harn stets reichlich A. fand. Eine siebente Form kann man als experimentelle Acetonurie bezeichnen. So ruft z. B. Exstirpation des Plexus coeliacus nach Lustig bei Kaninchen und Hunden Acetonurie (aber nur selten Diabetes) hervor, die bis zum Tode anhalten und sub finem mit Albuminurie verbunden sein kann. Peiper und Christiani haben allerdings diese Acetonurie wieder sehr eingeschränkt. Elektrische und chemische Reizung des Plexus wirken nur vorübergehend. Exstirpation des Pankreas macht nach v. Mering & Minkowski neben Diabetes auch Acetonurie. Nach Baldi ist diese Acetonurie aber keine dauernde. Wichtiger jedoch als alle genannten Formen ist für uns die achte, bei Menschen und Tieren studierte toxische Acetonurie. Sie wurde beobachtet, wie Waldvogel zusammengestellt hat, nach Vergiftungen mit Phosphor (Palma, Walko), mit Phloridzin (Azémar, Geelmuyden, Paderi, Wright), mit Kohlenoxyd (Araki), mit Atropin (Senator), mit Kurare (Azémar), mit Antipyrin (Azémar, Hirschfeld, Tuczek), mit Pyrodin (Boeri), mit Schwefelsäure (Brieger, Hoppe-Seyler), mit Farnkrautextrakt (Schrack, Lorenz), bei chronischer Bleivergiftung (v. Engel, Lorenz) und bei chronischem Morphinismus nach dem Aussetzen des Mittels (v. Engel). Von Arzneimitteln wirkten ferner bei Menschen vermehrend auf die Acetonbildung Benzol, Salol, Benzonaphtol (Mayer-Strassburg) und Heroin (Waldvogel). An die toxische schliesst sich als neunte Form die diabetische Acetonurie. Man muss vom klinischen Standpunkt aus die Diabetiker hinsichtlich des A. in drei Gruppen teilen. Bei der ersten fehlt die Acetonreaktion des Harns; bei der zweiten ist sie sehr ausgesprochen, ohne dass der Fall dadurch in seiner Prognose ungünstiger würde; bei der dritten endlich ist das Auftreten pathologischer Säuren neben wirklichem Aceton ein Zeichen bedenklichster Verschlimmerung, welches uns komatöse Zustände und das tödliche Ende erwarten lässt. Dieses ist die oft mit Acetonämie verbundene Acetonurie im engeren Sinne. Wir dürfen wohl an-

nehmen, dass in solchen Fällen neben dem Aceton andere uns noch unbekannte Substanzen gebildet werden, welche an Giftigkeit das Aceton weit übertreffen. Albertoni denkt z. B. an Krotonaldehyd und an Cörulinsäure. In sehr vielen Fällen sind als Muttersubstanzen des Acetons β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure anzusprechen und wirken durch ihre Acidität giftig (vergl. S. 106). Man hat daher dieses Koma auch Säurekoma genannt. Was die Wirkung des A. anlangt, so werden nach Frerichs von Menschen und Hunden innerlich erhebliche Dosen reaktionslos vertragen. Kussmaul fand selbst die Subkutaninjektion von 10 g beim Hund wirkungslos. Nach Archangelsky tritt bei dieser Tierart erst Narkose ein, wenn das Blut davon 0,5 % enthält, was pro Mensch berechnet 25 g ausmachen würde. Bei Kaninchen wirken weniger grosse Dosen narkotisch und schädigen Blut und Niere, machen aber keine Krämpfe, während der Krotonaldehyd nach Albertoni Dyspnöe, Somnolenz und heftige Konvulsionen veranlasst. Was die Herkunft des A. und der acetonartigen Substanzen des Harns anlangt, so galt früher ohne Zweifel das Eiweiss als die Hauptquelle dieser Stoffe. Nach v. Jaksch und einigen anderen kann auch abnorm starke Milchsäuregärung der Kohlehydrate im Darmkanal zum Auftreten dieser Stoffe führen. Dafür sprechen Versuche von V. Harley, welcher bei Hunden mit unterbundenen Ureteren selbst nach intravenöser Injektion von Traubenzucker im Blute Aceton, Acetessigsäure und Aethylalkohol, sowie in Leber, Muskeln und Blut Milchsäure fand. Ueber diese enzymatische Bildung von Milchsäure aus Kohlehydraten wird S. 102 geredet werden. Nach Waldvogel führen Kohlehydrate nur auf indirektem Wege zu Acetonurie, Neutralfette, Seifen und Fettsäuren bei innerlicher Darreichung (nicht bei subkutaner) aber auf direktem Wege. Abnorm reiche Fettnahrung kann bei Diabetikern sogar zu einem Koma ex adipe führen und den Zuckergehalt des Harns steigern; aber es ist nicht bekannt, wo dabei das A. gebildet wird. Ebstein sah bei reichlicher Anwesenheit von A. und Acetessigsäure Epithelnekrosen der Niere zu stande kommen. Wir kommen unten S. 108 bei Besprechung der β-Oxybuttersäure auf diesen Punkt zurück.

Zum **Nachw.** dient zunächst die sogen. Liebensche Reaktion; man setzt zu den ersten Tropfen des Destillats von Harn oder Blut Kalilauge und Jodjodkaliumlösung, wobei alsbald weissgelbe Trübung und später Krystalle von Jodoform entstehen. Aber diese Probe ist leider nicht eindeutig, denn sie wird z. B. auch von Alkohol und Aldehyd gegeben. Um Alkohol auszuschliessen, modifizierte Gunning die Probe dahin, dass statt KOH Ammoniak benutzt wird. Man bekommt dabei zunächst einen dunklen, amorphen Niederschlag, der aber beim Stehen hell und krystallinisch wird. Jolles empfiehlt die Modifikation von Messinger, wonach der Harn erst mit Essigsäure und dann das Destillat nochmals mit Schwefelsäure destilliert wird. Das zweite Destillat wird dann mit $^1/_{10}$-Normaljodlösung und Kalilauge geschüttelt und das verbrauchte Jod durch Resttitrierung bestimmt. Man kann auf diese Weise, falls man sich vorher von der Abwesenheit von Alkohol überzeugt hat, eine quantitative Bestimmung bekommen. Mit frisch gelöstem Nitroprussidnatrium und Kalilauge färbt sich Aceton und acetonhaltiger Harn vorübergehend rot (Legalsche Reaktion). Neutralisiert man jetzt mit Essigsäure, so wird die Färbung purpurrot (Le Nobelsche Reaktion). Setzt man zum Harndestillat etwas Orthonitrobenzaldehyd und Natronlauge, so entsteht bei Anwesenheit von Aceton erst eine Gelb-, dann eine Grünfärbung und zuletzt Bildung von Indigo (Pentzoldtsche Reaktion). Versetzt man das acetonhaltige Destillat mit einer Lösung von Sublimat oder Merkurinitrat, dann mit Alkohol und KOH, schüttelt nun stark, filtriert und überschichtet das Filtrat mit etwas Schwefelammonium, so zeigt sich an der Grenze der Flüssig-

keiten Schwarzfärbung, da das A. etwas Quecksilber gelöst hat. Bei geringem Gehalt an A. tritt die Schwärzung nur ein, wenn vor dem Zusatze des Schwefelammons mit ClH angesäuert worden war. Ueber die Ausscheidung des A. mit dem Kot, dem Erbrochenen, der Atemluft etc. sei auf Waldvogel verwiesen. — Was die Verteilung des A. im Organismus anlangt, so findet man nach Archangelsky im Blutserum weniger als in den Blutkörperchen, ferner in der Leber weniger als im Gehirn. Letzteres muss von allen Organen am ehesten berücksichtigt werden, da es die reichste Ausbeute liefert. Die physiologische Acetonurie liefert nach Engel und Waldvogel pro 24 Stunden 12 mg A.; reine Fleischdiät steigerte sie auf das 50fache; auch Alkoholgenuss wirkte steigernd. Bei diabetischer Acetonurie wirkte Darreichung von Alkalien nicht herabsetzend. Im diabetischen Koma stieg die pro 24 Stunden ausgeschiedene Menge von 2—3 g auf 4,6 g. Bei einer Wöchnerin mit Laktosurie war ebenfalls A. im Harn nachweisbar. Ob man von einer regelmässigen Acetonurie der Wöchnerinnen reden kann, ist unentschieden. Während der Inanition (4 Hungertage) sah Fr. Müller die Menge des A. fast auf das 80fache des Normalen steigen.

Zur quantitativen Bestimmung des A. dient ausser der vorhin genannten Methode von Messinger die Phenylhydrazinprobe von Strache, über deren Einzelheiten man bei Jolles und bei H. Thierfelder nachlesen möge.

6. Der gewöhnliche **Aldehyd,** genauer **Acetaldehyd,** CH_3CHO, teilt mit dem Formaldehyd die allen Aldehyden zukommenden reduzierenden und die lokal reizenden Wirkungen. In Bezug auf die dritte Wirkung der Aldehyde, d. h. in Bezug auf die gehirnlähmende, übertrifft er den Formaldehyd bei weitem. Während Formaldehyd ein Gas ist, ist der Acetaldehyd eine Flüssigkeit von ätherartigem, starkem Geruche. Er ist in Alkohol und Wasser gut löslich. Da er durch Oxydation aus Alkohol sich bilden kann, ist er meist in alkoholischen Getränken mit enthalten. Bei Einatmung seiner entzündungerregenden Dämpfe hat man sofort das Gefühl, zu ersticken, und muss heftig husten. Bei Tieren folgt auf die Einatmung erst Excitation, dann Depression und Atemlähmung. Die Behauptung von Albertoni, dass der Aldehyd den Organismus unverändert verlässt, konnte Reizenstein nicht bestätigen. Er fand vielmehr, dass die Hauptmenge verbrannt wird; in der Exspirationsluft erscheinen nur Spuren wieder; etwas grössere Mengen gehen mit dem Harn weg. Nach Kunkel kommt gelegentlich bei Arbeitern in Fabriken chronischer Aldehydismus vor. Er führt zu Verdickung der Intima und der Adventitia der Gefässe, sowie zu Bindegewebswucherungen zwischen den Leberläppchen. — Die Wirkungen des **Dialdehydes,** $(CH_3CHO)_2$, scheinen noch nie geprüft worden zu sein. Der **Paraldehyd,** $(CH_3CHO)_3$, ist ein brauchbares Narkotikum, an das aber recht bald Gewöhnung eintritt. Wird dann die Dosis immer mehr gesteigert, so kommt es nach Krafft-Ebing sowie nach Elkins zu Tremor, Delirien, Hallucinationen und epileptiformen Anfällen. Im Falle von Elkins traten bei der Entziehungskur, obwohl sie nicht brüsk vorgenommen wurde, starke Aufregungszustände auf. Der Paraldehyd hätte auch bei den gehirnlähmenden Mitteln besprochen werden können; seine Isomeren jedoch gehören hierher. Der **Metaldehyd,** $(CH_3CHO)_6$, ist im Gegensatz zum Paraldehyd eine feste Substanz. Bei Warmblütern in Dosen von 0,5 g pro kg eingegeben, verursacht er Pulsbeschleunigung, Dyspnöe, Zittern, Krämpfe, Speichelfluss, Trismus, Opisthotonus. Nach Coppola erhöht er die Erregbarkeit der Reflexcentren des Rückenmarks bis zum Ausbruch von strychninartigem Tetanus. Nebenbei besitzt er die lokale Reizwirkung des Aldehyds. — Das **Aldehydammoniak** vereinigt die reizenden

Wirkungen des Ammoniaks mit den reizenden und den lähmenden des Aldehydes. — Ueber das **Trichloraldehyd** wird bei den lähmenden Giften des Centralnervensystems die Rede sein. Hier sei nur bemerkt, dass es starke lokal reizende und entzündungerregende Wirkungen hat.

Lit. E. Steinauer, Virch. Arch. Bd. **59**, 1874, p. 65. — A. Tomaszewicz, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1874, p. 35 (Wirk. der Trichloressigs.). — L. Hermann, B. kl. W. 1876, Nr. 5 (über dasselbe). — Derselbe, Pflüg. Arch. Bd. **35**, 1884, p. 35 (über dasselbe). — P. Albertoni, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 218. — Schotten, Z. physiol. Ch. Bd. **7**, 1883, p. 375. — Gd. Bodländer, Inn. Cbl. 1885, Nr. 7 (Wirk. der Trichloressigs.). — Frerichs, Ztschr. f. kl. M. Bd. **6**, 1885. — v. Jaksch, Z. physiol. Ch. Bd. **10**, 1886, p. 536 (niedere Fettsäuren im Harn). — Heinr. Mayer, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 97 (Wirk. der Trichloressigs.). — Bruno Roedelius, Ueber die Wirk. des Chlorals, des trichloressigsauren Natrons etc. Diss. Erlangen 1887. — Jul. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 142 (Wirk. substit. Fettsäuren). — Zuntz & Mallèvre, Pflüg. Arch. Bd. **49**, 1891 (Acetate verbrennen im Org.). Schneegans & v. Mering, Ther. Mh. 1892, p. 331. — Leo Schwarz, Arch. exp. P. Bd. **40**, 1898, p. 168 (Acetessigs. wird vom normalen Hund verbrannt). — Riegler, Med. Blätter 1902, p. 227. — Hoppe-Seyler, Handb. d. phys. u. path.-chem. Analyse, siebente Aufl., bearbeitet von H. Thierfelder (Berlin 1903), p. 77 u. 448.

Albertoni & Lussana, Med. Cbl. 1875, Nr. 30 u. 31 (Aldehyde). — V. Cervello, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 265 (Paraldehyd). — Quinquaud, Hénocque & Bochefontaine, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1884, p. 142, 146, 157 (über dasselbe). — Bokai, Pester med. chir. Presse 1886, Nr. 25 u. 26 (Aldehyde). — Giacosa, Archivio per le sc. med. **10**, 1886, p. 293 (Aldehyd-ammoniak). — Eug. Fröhner, B. kl. W. 1887, Nr. 37, p. 685 (Paraldehyd macht bei Pferden Methämoglobinurie). — Krafft-Ebing, Virch. Jbt. 1887, I, p. 393 (chron. Paraldehydismus bei Menschen). — F. Coppola, Annali di Chim. e di Farm. 1887, marzo, p. 140 (vergleichende Versuche mit den 3 Aldehyden). — P. Albertoni, Arch. ital. de Biol. **9**, 1888, p. 168. — Frank A. Elkins, Edinburgh med. Journ. 1893, july. — Reizenstein, Ueber das Verhalten des Aldehydes im Organismus. Diss. Würzburg 1894.

Die neuere Lit. über Aceton und Acetessigsäure findet sich vollständig aufgezählt und kritisch gesichtet bei R. Waldvogel, Die Acetonkörper. Stuttgart 1903. Ich verzichte daher auf eine auch nur annähernde Vollständigkeit. Die bis 1883 erschienenen wichtigeren Arbeiten finden sich aufgezählt bei Albertoni, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 218, sowie bei R. v. Jaksch, Z. f. physiol. Ch. Bd. **6**, p. 541; Bd. **7**, p. 478; Z. f. kl. M. Bd. **5**, p. 346. Weiter verweise ich auf R. v. Jaksch, Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. — G. Rosenfeld, D. m. W. 1885, Nr. 40. — Fr. Müller, B. kl. W. 1887, Nr. 24; Virch. Arch. Bd. **131**, 1893, Suppl. p. 135. — J. Messinger, Chem. Ber. Jg. **21**, 1888, p. 3366. — Baginsky, Arch. f. Kinderheilk. Bd. **9**, 1888, p. 1. — A. Lustig, Arch. per le scienze mediche **13**, 1889, 6 und **14**, 1890, 1. — A. Schwicker, Chem.-Ztg. 1891, p. 914 (Jod und Ammoniak als Reagens empfohlen). — H. Lorenz, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **19**, 1891, Heft 2. — D. Baldi, Riforma med. 1892, oct., Nr. 227. — J. U. Nef, Annalen der Chem. Bd. **266**, 1891, p. 52 (Konstitution des Acetessigesters und verwandter Substanzen). — E. Reale, Riforma med. 1891, Nr. 93 (Nachw. in der Exspirationsluft). — Ad. Jolles, Wiener med. W. 1892, Nr. 17—18. — J. v. Mering, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **14**, 1888, p. 405 und Bd. **16**, 1889, p. 431 (auch bei dem Phloridzindiabetes tritt Aceton und Acetessigsäure auf). — J. v. Mering & Minkowski, Klin. Cbl. 1889, p. 393 (bei dem nach Pankreasexstirpation auftretenden Diabetes tritt ebenfalls Aceton nebenbei auf). — Boeck & Stosse, Med. Cbl. 1892, p. 580 (Nachw. im Harn der Geisteskranken). — R. v. Engel, Ztschr. f. kl. M. Bd. **20**, 1892, p. 514. — A. Conti, Riforma med. 1893, 7 dec. (Nachw. im Harn bei Typhus und bei Pneumonie). — V. Harley, Arch. An. u. Phys. 1893, Suppl. p. 46. — Mayer, Exp. Beitrag zur Lehre von der Acetonurie. Diss. Strassburg 1895 (Natronzufuhr vermehrt die Acetonausfuhr). — L. Schwarz, Arch. exp. P. Bd. **40**, 1898. — v. Arnold, Inn. Cbl. 1900, p. 417 (Vork. u. Nachw. der Acetessigsäure). — Geelmuyden, Skand. Arch. f. Phys. Bd. **11**, 1901. — C. Archangelsky, Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 347. — Blumenthal & Neuberg, D. m. W. 1901, p. 6. — Orgler, Hofmeisters Beiträge 1902, p. 579. — Hoppe-Seyler-Thierfelder l. c. p. 75 u. 448.

7. **Höhere Homologe der Essigsäure.** Aetzvergiftungen durch Propionsäure, Buttersäure etc. sind nicht beobachtet worden. Die Salze dieser Säuren wirken nach Heinr. Mayer central lähmend und zwar das propionsaure Natrium stärker als das essigsaure; das buttersaure stärker als das propionsaure und am allerstärksten das baldriansaure. Das Natriumsalz der Dimethyläthylessigsäure, $C(CH_3)_2C_2H_5COOH$, macht nach Schneegans & v. Mering tiefe Narkose. Die Gefässe überlebender Organe werden nach Versuchen meines Schülers Paldrock vom Natriumsalz der Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Isobuttersäure und Baldriansäure durch Lähmung erweitert. So wird die blutdruckerniedrigende Wirkung dieser Salze verständlich. Als Lipacidurie bezeichnet v. Jaksch das Auftreten der Salze der niederen Fettsäuren einschliesslich der Propionsäure und Buttersäure im Harn. Dieselben Substanzen können sich dann auch im Blute finden (Lipacidämie von v. Jaksch). Derartiges hat Jaksch bei Diabetikern beobachtet. Weitere Untersuchungen über Lipacidurie stammen von Rokitansky, Blumenthal, Strauss, Philippsohn und namentlich von Rosenfeld. Dieser Autor konnte nicht finden, dass Zufuhr von Kohlehydraten oder von Fetten unter normalen Verhältnissen die Lipacidurie vermehrt, wohl aber thut dies reichliche Eiweissnahrung. Gewebszerfall ohne Bakterien vermehrt die Ausscheidung von Fettsäuren im Harn nicht, auch nicht alle fieberhaften bakteriellen Krankheiten thun es; bei hochfieberhaftem Erysipel, Scharlach, Masern, Diphtherie, Pneumonie etc. ist diese Ausscheidung sogar vermindert. Gesteigerte Lipacidurie fand Rosenfeld bei fieberhaften Krankheiten mit Eiterung oder Blutung, wie Tonsillarabszess, Empyem, Magen- und Darmblutungen, namentlich aber bei Pneumonie im Stadium der Resorption des Exsudates. Auch bei Magengeschwür und bei Carcinom fanden sich die Fettsäuren des Harns vermehrt, vermindert dagegen bei gutartiger Pylorusstenose und bei Gastrektasie mit Hypochlorhydrie. Das Natriumsalz der Monochlorpropionsäure macht nach Pohl bei Fröschen Hypnose; das der Monojodpropionsäure macht nach demselben Autor erst gesteigerte Reflexerregbarkeit, dann Narkose und Reflexlosigkeit. Das Natriumsalz der Buttersäure wirkt narkotisch auf Kalt- und Warmblüter nach Foderà, Heinr. Mayer, Sternberg u. a. Das Natriumsalz der Trichlorbuttersäure wirkt merkwürdigerweise schwächer als das der nichtgechlorten Säure. Die normale Buttersäure oder Gärungsbuttersäure findet sich als Glycerid in der Butter, im Leberthran, in den Tamarinden. Frei kommt sie vor in der ranzigen Butter, im Käse, im Safte der Laufkäfer. Bei Menschen ist die Buttersäure teils frei, teils gebunden nachgewiesen in der Frauenmilch, im Schweisse, im Dickdarminhalt; manchmal wird sie auch im Mageninhalt gefunden und, wie schon oben gesagt wurde, im Harn. Auch im Blute, Milzsafte, Muskelsaft und Ovarialcysteninhalt hat man sie gefunden. Dieses so vielfachen Vorkommens wegen hat ihre Wirkung für uns doppeltes Interesse. Künstlich kann sie dargestellt werden durch Schmelzen von Eiweiss mit Kali, sowie durch Fäulnis von Eiweiss. Die gewöhnlichste Darstellungsmethode ist die durch Gärung mittels Mikroben (fakultativ anaeroben) aus Kohlehydraten und aus milchsaurem Kalk. So entsteht sie auch im Darmkanal, im

Sauerkraut, in sauren Gurken, im Limburger Käse, in der Gerberlohe etc. Die Isobuttersäure findet sich frei im Johannisbrote, in der Arnikawurzel, in den Fäces, sowie unter den Fäulnisprodukten des Eiweiss. Oxydation mit Chromsäure führt sie in Aceton, Essigsäure und Kohlensäure über. Isovaleriansäure findet sich in den menschlichen Fäces; sie entsteht reichlich bei Eiweissfäulnis. Die normale Valeriansäure oder Baldriansäure findet sich beim Menschen höchstens im Fussschweiss; sie ist aber reichlich erhältlich aus Radix Valerianae und zwar teils frei, teils verestert. Die Diaminovaleriansäure wird uns später bei den Stoffwechselprodukten als Ornithin beschäftigen. Die Kapronsäure, und zwar die normale, findet sich in der Butter und im Frauenmilchfett als Glycerid. Auch im Limburger Käse und in den Fäces ist sie nachweisbar. Sie ist in Wasser kaum löslich. Alles eben Gesagte gilt auch für die Kaprylsäure, nur fehlt sie in den Fäces, findet sich dafür aber im Schweiss. — Die Natriumsalze der höheren Fettsäuren, welche wir als Seifen bezeichnen, sind bei direkter Einführung ins Blut, wie mein Schüler Fr. Rassmann fand und wie J. Munk bestätigt hat, giftig, wohl weil sie auf das Lecithin und Cholesterin der Blutkörperchen und der Nervenzellen lösend einwirken. Bei Einführung in den Magendarmkanal wirken sie nur abführend. Der Organismus besitzt die Fähigkeit, die giftigen Seifen durch Synthese mit Glycerin in Neutralfette zu verwandeln und dadurch zu entgiften. Diese entgiftende Umwandlung geht nach Altmann, Beneke und Arnold namentlich mit Hilfe von Wanderzellen, also von Leukocyten, vor sich. Es ist zu vermuten, dass auch die verschiedensten Parenchymzellen (z. B. die der Leber) diese Umwandlung besorgen können. — Auftreten von zum Teil unverseiftem, aber gut emulgiertem Fett im Urin wird als Lipurie und Chylurie bezeichnet, hat aber kein toxikologisches Interesse.

Lit. Kobert & Rassmann, Schm. Jb. Bd. **189**, 1881, p. 3. — Heinr. Mayer, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 97. — R. v. Jaksch, Ztschr. f. kl. M. Bd. **11**, 1886, p. 307. — J. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 142. — Imm. Munk, B. kl. W. 1889, Nr. 9, p. 180; Med. Cbl. Bd. **27**, 1889, p. 513. — Schneegans & v. Mering, Ther. Mh. 1892, p. 331. — Zülzer & Oberländer, Handb. der Krankheiten der Harn- u. Sexualorgane, Abschnitt Lipurie von Sehrwald, Leipzig 1894. — F. Foderà, Arch. di Farmacol. 1894, fasc. 14 (der Eintritt des Karboxyls in die Substanzen der Fettreihe wirkt cerebral lähmend). — Al. Paldrock, Dorp. Arb. Bd. **13**, 1896, p. 119. — Wilh. Sternberg, Virch. Arch. Bd. **252**, 1898, p. 207. — Hans Kraus, Vergl. Unters. über die Wirk. der einfachsten Fettsäuren, ihrer Substitutionsprodukte und Ester. Diss. Erlangen 1901. — Rosenfeld, Inn. Cbl. 1903, p. 147. — J. Arnold, M. m. W. 1903, p. 1857.

14. Milchsäure und deren Derivate.

a) Akute und chronische Vergiftung.

Vork. und **Aet.** Die praktische Medizin versteht unter Milchsäure meist das als Acidum lacticum offizinelle Präparat, welches eine dickliche Flüssigkeit bildet und als eine 75%ige wässerige Lösung der inaktiven Aethylidenmilchsäure, $CH_3CH(OH)COOH$, anzusehen ist. Da diese i-M. durch Gärung gewonnen werden kann, heisst sie meist Gärungsmilchsäure. Sie entsteht aus Milchzucker unter

Einwirkung der meisten Mikroben der Sauermilch; sie bildet sich ferner bei der Gärung des Sauerkohls, der sauren Gurken, sowie bei der normalen Magen-Darmgärung (z. B. durch den von Bischler unter Nencki gefundenen Bacillus). Während beim Menschen und Hund die im Magen auf diese Weise für gewöhnlich entstehenden Mengen von i-M. recht klein und oft gleich Null sind, betragen sie bei den Pflanzenfressern pro 24 Stunden wesentlich mehr. Im Darm kann bei Milchkindern abnorm starke Milchsäuregärung vor sich gehen. Nach Heintz, Siegfried, Gscheidlen, Schwiening etc. finden sich kleine Mengen von i-M. auch in einzelnen Organen, wie z. B. in den Muskeln und in der grauen Substanz des Gehirns. Diese dürfte ohne Mitwirkung von Mikroben auf rein enzymatischem Wege entstanden sein. Auf rein chemischem Wege können wir i-M. erzeugen durch Erhitzen von Rohr-, Milch-, Fruchtzucker, Mannose, Galaktose etc. mit verdünnter Alkalilauge. Da Acidum lacticum von Aerzten häufig in konz. Form als Aetzmittel z. B. für den Kehlkopf verschrieben wird, kann es durch Verwechslung oder irrtümliche Anwendung sehr wohl einmal zu einer akuten Verg. durch M. kommen. Ausser der eben genannten inaktiven Aethylidenmilchsäure giebt es noch zwei ihr isomere, welche die Ebene des polarisierten Lichtes rechts bezw. links drehen und daher als d-Milchsäure und l-Milchsäure bezeichnet werden. Beide können auf dem Wege der Gärung durch bestimmte Mikroben erzeugt werden. Die l-M. wurde zuerst von Blachstein und von Schardinger mit Hilfe eines aus Wasser gezüchteten Bacillus aus Rohrzuckerlösung erhalten; sie entsteht aber auch unter Einwirkung der Mikroben des Typhus und der Cholera auf verschiedenen Zuckerarten. Der Friedländersche Pneumoniebacillus erzeugt nach Grimbert Alkohol, Essigsäure, Bernsteinsäure und l-M. Die d-M. wird auch als Fleischmilchsäure oder Paramilchsäure bezeichnet. Sie wird z. B. von Bacterium coli commune (nach Nencki), sowie von einem in der sauren Milch neben den Erzeugern der inaktiven M. in der Milch vorkommenden Bacillus gebildet. Sie entsteht im menschlichen Körper aber auch ohne Mikroben auf rein enzymatischem Wege. Solche enzymatisch erzeugte Fleischmilchsäure findet sich nach Gaglio und nach Berlinerblau z. B. in der Niere und in den Muskeln und daher auch im Fleischextrakte, ferner nach H. Thierfelder normalerweise in der Galle, im Blute, in der Perikardialflüssigkeit, im Humor aqueus etc. Ihre Bildung kann noch an ausgeschnittenen Organen mit Hilfe des Durchströmungsapparates nachgewiesen werden. Zu den Milchsäuremuttersubstanzen können nach Gaglio fast alle Kohlehydrate unseres Organismus gerechnet werden. Beim Fehlen der Kohlehydrate bildet der Organismus auch aus Eiweisssubstanzen Milchsäuren, so z. B. bei Inanition. Im Darminhalt hat man oft schon Fleischm. neben anderer M. nachgewiesen, doch dürfte sie hier mikrobischen Ursprungs sein. Nur bei der Phosphorvergiftung kann im Magen Fleischm. abgesondert werden (Cahn). Im Harn kommt normalerweise keine Milchsäure vor, jedoch wurde Fleischm. darin z. B. bei Menschen mit akuter gelber Leberatrophie, Phosphorvergiftung (nach Thierfelder, aber nicht nach Münzer), bei Leberzirrhose, Dyspnöe, epileptischen Anfällen und in der Agone gelegent-

lich gefunden (Irisawa). Nach Araki tritt auch bei Tieren (Hunden und Kaninchen) beim Einatmen einer an Sauerstoff zu armen Luft im Harn neben Eiweiss und Zucker auch M. auf, die sich vorher doch im Blute und in den Organen befunden haben muss. Dasselbe gilt nach Zillessen von der Blausäurevergiftung, weil diese, wie wir später sehen werden, eine innere Erstickung verursacht. Höchst wahrscheinlich reihen sich der Blausäure alle diejenigen Stoffe an, bei welchen H. Meyer & Feitelberg die Blutalkalescenz herabgesetzt fanden, d. h. das Jod, das jodsaure Natrium, das Quecksilber, der Natronsalpeter, das Toluylendiamin und das Natriumoxalat. Bei Menschen mit schwerer Dyspnöe aus ganz verschiedenen Ursachen fanden v. Noorden, Irisawa und Zülzer im Harn M., letzterer auch bei einem Erfrorenen. Da es sich bei fieberhaften Prozessen nach Regnard und nach Geppert ebenfalls um eine Herabsetzung der Blutalkalescenz handelt, ist man berechtigt, auch bei beliebigem hohen Fieber eine Anhäufung von M. im Blute zu vermuten. Auch beim Diabetes dürfte M. eine Rolle spielen (Stoklasa); Magnus-Levy giebt dies allerdings nur für die Agone zu. Eingegebene M. erniedrigt nach Freudberg die Alkalescenz des Blutes deutlich, die des Harns aber kaum. Ueber die Bildung von M. in Leichen sei auf Bd. I, S. 88 verwiesen. Dort wurde auseinandergesetzt, dass ein Teil dieser in Leichen sich findenden M. durch Autolyse gebildet wird. Offenbar ist die bei Lebzeiten unter Einwirkung von Giften und von Sauerstoffmangel vor sich gehende M.-Bildung zum Teil ebenfalls autolytischer Art.

Wirk. Bei der akuten Verg. ist zwischen der durch Essigsäure und der durch die drei Isomeren der M. kein prinzipieller Unterschied; ich verweise daher auf das dort Gesagte. Nur soll nach Rauch sich bei mit M. vergifteten Tieren meist Endocarditis nebenbei mit bilden. Bei der endogenen Entstehung unserer Säure kommt es naturgemäss nur zu subakuter und chronischer Vergiftung. Die subakute Form kommt namentlich bei Milchkindern öfter vor, als man früher gedacht hat. Die chronische dürfte ausser bei Diabetes auch bei langdauernden Krankheiten mit Atemnot und Fieber öfter vorhanden sein, als die meisten Aerzte meinen. Ich denke dabei namentlich an die Lungenschwindsucht. Bei der Rachitis soll in den Osteoklasten M. vorkommen.

Ther. Bei der akuten Verg. wie bei Essigsäure. Bei subakuter und chronischer ist innerlich Magnesia und der Gebrauch alkalischer Quellen in Betracht zu ziehen. Auch alkalische Kochsalzinfusion kann nötig werden. Mineralsäurelimonaden müssen allen Patienten mit herabgesetzter Blutalkalescenz verboten werden.

Nachw. Normalerweise wird in Form von Limonaden gereichte M. im Organismus verbrannt und ist daher im Harn nicht wiederzufinden. In Vergiftungsfällen wird sich dies natürlich anders verhalten. Unter allen Umständen muss bei der Analyse aber berücksichtigt werden, dass kleine Mengen der i-M. und der d-M. im Körper auch ohne Vergiftung durch diese Säuren vorkommen können. Beim Gange der Analyse hat man zu berücksichtigen, dass die drei Milchsäuren beim sauren Eindampfen wässeriger oder alkoholischer Auszüge sich teilweis verflüchtigen würden; man muss daher solche Prozeduren vermeiden. Betreffs Nachw. und quantitativer Bestimmung richte man sich nach den bei Thierfelder und bei Nencki sich findenden Angaben.

Lit. Corn. Rauch, Einfluss der M. auf das Endokard. Diss. Dorpat 1860. — Heintz, Liebigs Annalen Bd. **157**, 1871, p. 320. — Geppert, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **2**, 1881, p. 355. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 304. — A. Cahn, Z. f. physiol. Chem. Bd. **10**, 1886, p. 517. — G. Gaglio, Arch. An. u. Phys. 1886, p. 400. — Berlinerblau, Arch. exp. P. Bd. **23**, 1887, p. 333. — Joh. Petruschky, Bakt. Cbl. **7**, 1890, p. 49 (quant. Angaben über die von Mikroben gebildeten Säuren). — J. Ferran, Compt. rend. **115**, 1892, p. 361 (der Cholerabacillus bildet Fleischm.). — T. Burdie & J. W. Walker, Chem. News vol. **66**, 1892, 33 (Gärungsm. lässt sich in 2 optisch aktive Modifikationen zerlegen). — Eberh. Nebelthau, Z. f. Biol. Bd. **25**, 1888, p. 122 (die Marcusesche Behauptung, dass entleberte Frösche Fleischm. ausscheiden, liess sich nicht sicher bestätigen). — Siegfried, Chem. Ber. Bd. **22**, 1889, p. 2711. — Blachstein, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **2**, 1890, p. 545. — Araki, Z. f. physiol. Ch. Bd. **16**, 1892, p. 201. — Irisawa, Ebenda Bd. **17**, 1893, p. 346. — Zillessen, Ebenda Bd. **15**, 1891, p. 404. — A. Freudberg, Virch. Arch. Bd. **125**, 1891, p. 566. — F. Schardinger, Wiener akad. Sitz.-Ber. **99**, 1891, IIb, p. 569. — M. Nencki, Gaz. lekarska 1891, Nr. 11, ref. in Virch. Jbt. 1891, I, p. 140. — Zülzer, Virch. Jbt. 1893, I, p. 168. — Minkowski, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 214 (M.-Ausscheidung nach Leberexstirpation). — H. Schwiening, Virch. Arch. Bd. **136**, 1894, p. 444. — Münzer, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. **52**, 1894. — Regnard, Eulenb. Realenc. Bd. **7**, 1895, p. 613 (Sammelbericht von Samuel über Fieber). — L. Grimbert, Ann. de l'Inst. Pasteur **9**, 1895, p. 840. — Magnus-Levy, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 207. — Hoppe-Seylers Handb., siebente Aufl. von H. Thierfelder, p. 65, 449, 518 u. 571. — Jul. Stoklasa, D. m. W. 1904, p. 198 (M. stört die Glykolyse).

b) Salze und Derivate.

1. Von den **Salzen der Milchsäure** ist **Natrium lacticum** mehrfach geprüft und mit den Salzen der Fettsäurereihe verglichen worden. Heinr. Mayer fand es selbst bei subkutaner und intravenöser Einspritzung indifferenter als essigsaures und propionsaures Natrium (vergl. oben S. 100). Im Harn erscheint das eingegebene milchsaure Natrium als Karbonat und macht dadurch den Harn alkalisch.

2. Die **Aminoäthylsulfosäure**, $C_2H_4NH_2SO_2OH$, welche unter dem Namen **Taurin** bekannt ist und ein ungiftiges Spaltungsprodukt der giftigen Taurocholsäure bildet, die wir bei den Blutgiften besprechen werden, steht, wie wir jetzt wissen, in naher Beziehung zum **Cystein**, welches als **Aminothiomilchsäure** aufgefasst werden muss und nach Friedmann, sowie nach Neuberg folgende Struktur hat: $(SH)CH_2CH(NH_2)COOH$. Es kommt im normalen Organismus nicht vor, lässt sich aber durch Spaltung von Proteinstoffen darstellen. Es scheint sich wie Glykokoll und Glykuronsäure mit gewissen aromatischen Substanzen paaren zu können. So tritt nach Eingabe von Brombenzol im Harn **Bromphenylcystein** auf. Dieses hat die Formel $S(C_6H_4Br)CH_2CH(NH_2)COOH$. An der Luft geht Cystein leicht in **Cystin** über und umgekehrt entsteht durch nascierenden Wasserstoff aus Cystin wieder Cystein. Die Bildung von Bromphenylcystein ist ein der Bildung von Cystin aus Cystein analoger Prozess. Unter normalen Verhältnissen dürfte sich in unserem Organismus wohl Cystein regelmässig bilden, aber stets zum grössten Teile weiter verbrannt werden, so dass der Schwefel desselben hauptsächlich als Schwefelsäure im Harn erscheint. Dazu stimmt, dass nach Eingabe von Cystein beim Hunde die Hauptmenge im Harn als Sulfat erscheint. Das Cystein ist leicht löslich, ungiftig und interessiert uns daher hier nicht weiter, wohl aber das aus 2 Molekülen desselben unter Austritt von Wasserstoff entstehende Dicystein oder Cystin

$$SCH_2CH(NH_2)COOH$$
$$SCH_2CH(NH_2)COOH.$$

Dieses lässt sich ebenfalls künstlich aus Menschenhaaren, Horn- und Eiweisssubstanzen mittels Säuren gewinnen (Mörner); nach Külz entsteht es auch bei der tryptischen Fibrinverdauung. Es konnte weiter in der Leber des Delphins und des Pferdes, sowie spurweise in der Rinderniere und in der Säuferniere nachgewiesen werden. Im Hunde- und Menschenharn ist Cystin bei der Phosphorvergiftung gefunden worden (Goldmann und Baumann). Im Menschenharn findet es sich ferner neben S. 31 erwähnten Zersetzungsprodukten bei einer erblichen Stoffwechselanomalie, die als Cystinurie bezeichnet wird, hier oft in so reichlichen Mengen, dass es zu Sand- und Steinbildung im Nierenbecken und in der Harnblase Veranlassung giebt. In Wasser ist das Cystin nämlich nur 1 : 9000 löslich. Leichter löst es sich in freien Alkalien, kohlensauren fixen Alkalien, aber nicht in kohlensaurem Ammoniak. Aus NH_3 krystallisiert es in sechsseitigen Täfelchen, welche denen des Jodoforms der Gestalt nach sehr ähnlich sind, sich durch rein weisse Farbe aber von jenen unterscheiden. Es löst sich ferner in Mineralsäuren und in Oxalsäure, aber nicht in Essigsäure oder Weinsäure. Es bildet sowohl mit Mineralsäuren als mit Basen Salze. Giftwirkungen besitzt es nicht; jedoch bedingt es wegen seiner Unlöslichkeit dieselben Gefahren wie Oxamid und Oxaminsäure. Nach Baumann findet es sich im Menschenharn manchmal neben Kadaverin und Putrescin. Ich selbst habe 5 Fälle von Cystinurie untersucht, bei denen sich diese beiden Stoffe nicht nachweisen liessen. Wie weit Cystein und Cystin im normalen Hunde- und Menschenharn vorkommen können, scheint mir noch nicht genügend festgestellt zu sein. Nach Causse wurde in Lyon in mehreren Brunnen, deren Wasser Typhus hervorgerufen hatte, Cystin nachgewiesen. Jedoch ist die Frage, ob Typhusbazillen Cystin bilden können, noch nicht spruchreif. Baumann glaubte in seinem Falle von Cystinurie ebenfalls eine bakterielle Entstehung (im Darmkanal) annehmen zu dürfen. Betreffs des Nachw. sei auf Thierfelder verwiesen. — Die **Aminoäthylenmilchsäure,** $CH_2(OH)CH(NH_2)COOH$, heisst auch **Serin** und entsteht beim Kochen von Seidenleim, von Horn, Eiweiss etc. mit verd. Schwefelsäure. Sie ist unter den Protaminen weit verbreitet. Ueber ihre Wirkung ist nichts bekannt. — Ueber **Dioxyphenylmilchsäure** wird bei den aromatischen Säuren geredet werden.

Lit. Die wichtigen älteren Arbeiten über Cystin finden sich zusammengestellt bei G. Bunge, Lehrb. d. phys. u. pathol. Chem., vierte Aufl., p. 355—357. — L. v. Udránsky & Baumann, Chem. Ber. **21**, 1888, p. 2744 (Fällung des Cystins durch Benzoylchlorid neben den Diaminen). — E. Goldmann & E. Baumann, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **12**, 1888, p. 254 (Nachw. im Hundeharn). — L. v. Udránsky & E. Baumann, ibid. Bd. **13**, 1889, p. 562. — M. Stadthagen & L. Brieger, B. kl. W. 1889, Nr. 16 (Cystin u. Kadaverin im Harn). — Br. Mester, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **14**, 1889, p. 109 (Cystinurie; quantit. Bestimmung). — H. Leo, Ztschr. f. kl. Med. Bd. **16**, 1889, p. 325 (Cystinurie; quantit. Bestimmung). — L. v. Udránsky & Baumann, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **15**, 1890, p. 77 (Eingeben von Darmdesinfizientien und Darmausspülungen ändert die Cystinbildung nicht). — E. Külz, Ztschr. f. Biol. Bd. **27**, 1890, p. 415 (Cystinbildung aus Eiweiss bei Einwirkung von Pankreassaft). — E. Drechsel, Arch. An. u. Phys. Jg. 1891, p. 243 (Cystin in der Pferdeleber). — Picchini & Conti, Sperimentale 1891, Nr. 17; ref. in klin. Cbl. 1892, p. 629 (Cystin und

Tyrosin im Harn). — Karl Brenzinger, Zur Kenntnis des Cystin und Cystein. Diss. Erlangen 1892 und Z. physiol. Ch. Bd. **16**, 1892, p. 552 (Fällung des Cysteins mit Sublimat; Darstellung einiger Verbindungen). — Suter, Ebenda Bd. **20**, 1895, p. 564 (Cystein färbt sich mit Kupfersulfat violett). — Drechsel, Z. f. Biol. Bd. **33**, 1896, p. 85 (Cystin in der Leber). — Mörner, Z. f. physiol. Ch. Bd. **28**, 1899, p. 595 (Darstellung von Cystin aus Haaren, Horn u. Eiweiss). — Derselbe, Ebenda Bd. **34**, p. 207. — H. Causse, M. m. W. 1900, Nr. 22, p. 786 (Nachw. des Cystins im Wasser mit einem eigenartigen Reagens). — Spiegel, Virch. Arch. Bd. **166**, 1901, p. 364 (Cystin in Nierensteinen). — Embden, Z. f. physiol. Ch. Bd. **32**, 1901, p. 94 (Trennung des Cystins vom Tyrosin mittels verd. Salpetersäure). — Mauthner, Z. f. Biol. **42**, 1901, p. 176 (salzsaures Cystin, Prismen). — Winterstein, Z. f. physiol. Ch. Bd. **34**, 1902, p. 153 (Trennung des Cystin vom Tyrosin mittels Phosphorwolframsäure). — E. Friedmann, Hofmeisters Beiträge Bd. **2**, 1902, p. 433 (Bildung von Taurin aus Cystein). — C. Neuberg, Chem. Ber. Jg. **35**, 1902, p. 3161 (Bildung von Isäthionsäure aus Cystin). — E. Fischer, Ebenda **35**, 1902, p. 2660 (Bildung von Serin aus Horn etc.). — Hoppe-Seyler-Thierfelder, Handb., p. 183. — O. Thiele, Z. f. physiol. Ch. Bd. **37**, 1903, p. 251 (Th. erkennt die oben S. 31 erwähnten Substanzen des neutralen Harnschwefels nicht an, sondern lässt sie aus Uroferrinsäure bestehen). — v. Bergmann, Hofmeisters Beitr. Bd. **4**, 1903, p. 192 (Verhalten des Cystin beim Hunde). — L. Blum, Ebenda Bd. **5**, 1904, p. 1 (über dasselbe). — J. Wohlgemuth, Z. f. physiol. Ch. Bd. **40**, 1903, p. 81 (Verhalten des Cystin beim Kaninchen, von dem beim Hunde stark abweichend). — A. Kossel & Dakin, Ebenda Bd. **40**, 1904, p. 565 (Serin). — Al. Ellinger, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 335 (Isoserin).

3. Aus der Reihe der Oxyfettsäuren hat für die Toxikologie ausser der Milchsäure nur noch die **β-Oxybuttersäure** Interesse, da sie nach den Untersuchungen von Minkowski, von Külz und von Stadelmann im Harn der Patienten mit sogen. Säurediabetes in sehr beträchtlichen Mengen als neutrales Salz vorkommt. Im Stoffwechsel dieser Menschen bildet sie sich aus neutralen Muttersubstanzen und wirkt alkalescenzvermindernd. Lorenz fand Oxyb. auch im Harn von nicht diabetischen Urämikern und bei schweren Formen von Hysterie, beidemale neben Aceton und Acetessigsäure. Bei Diabetikern kommt neben der β-Oxyb. ebenfalls Acetessigsäure und Aceton vor und deshalb werden, wie schon S. 95 bemerkt wurde, diese drei Substanzen zusammen als Acetonkörper bezeichnet. Neben ihnen findet sich im diabetischen Harn unter Umständen auch Ameisensäure (le Nobel), sowie zuletzt Milchsäure vor. Diese sämtlichen Säuren entziehen das zu ihrer Neutralisierung nötige Alkali dem Organismus und rufen dadurch starke endogene Säurevergiftung hervor, welche im sogen. diabetischen Säurekoma ihren Gipfelpunkt erreicht. Vergl. S. 12—13 sowie auch S. 94. Das dem Harn solcher Patienten entstammende optisch aktive β-oxybuttersaure Natrium fand Schwarz für Hunde nicht giftig, selbst wenn er 2,5 g pro kg Tier zuführte. Das Gleiche fand W. Sternberg an Katzen. Ein Teil davon erschien unverändert im Harn wieder. Das Natriumsalz der entsprechenden inaktiven Säure wurde von Araki ebenfalls als für Hunde ungiftig befunden. Es wurde völlig zu CO_2 verbrannt. Wurden die Tiere jedoch nach der Einspritzung des Salzes einer Kohlenoxydvergiftung unterzogen, so enthielt der nächste Harn ausser Oxybuttersäure auch noch Acetessigsäure und vielleicht Aceton. Durch Waldvogel wurde festgestellt, dass 5 g β-oxybuttersaures Natrium beim normalen Menschen subkutan eingespritzt keine Störungen veranlassen, auch liess sich im Urin weder Acetessigsäure, noch β-Oxyb., noch vermehrtes Aceton nachweisen. Derselbe Versuch von demselben Autor an zwei Diabetikern

angestellt, ergab keine Schädigung des Allgemeinbefindens, wohl aber Ansteigen der Acetonmenge des Harns. Acetessigsäure und β-Oxyb. liessen sich im Harn jedoch nicht nachweisen. Minkowski fand dagegen im Harn eines Hundes, dem er das Pankreas exstirpiert und dann 10 g β-oxybuttersaures Natrium eingegeben hatte, β-Oxyb., Acetessigsäure und Aceton in reichlichen Mengen. Der Phloridzinhund verhält sich analog. Wir haben früher (S. 12) erfahren, dass bei vermehrter Säurebildung der Organismus des Menschen und Hundes diese vermehrte Säure mittels Ammoniak neutralisiert. Demgemäss muss Zufuhr fixer Alkalien in solchen Fällen den Ammoniakgehalt des Harns mindern und etwa vorhandene komatöse Erscheinungen beseitigen. Nachdem es Hallervorden schon 1880 gelungen war, durch Verabreichung von kohlensaurem Natrium bei Menschen mit vermehrter Säurebildung eine Verminderung der NH_3-Ausscheidung zu erzielen, hat Wolpe 1886 an 10 Fällen sichergestellt, dass man durch Natrium bicarbonicum das NH_3 des Harnes fast völlig zum Verschwinden bringen kann. Weintraud fand bei einem Patienten, der keinen Zucker, wohl aber Oxyb., Acetessigsäure und Aceton ausschied, dass nach Alkalidarreichung die Acetonausscheidung bedeutend stieg und die Ausscheidung von β-Oxyb. nicht abnahm. Andere Autoren haben beobachtet, dass nach Alkalidarreichung bei Diabetikern die β-Oxyb.-Ausscheidung zunahm. Magnus-Levy erklärt dieses im ersten Augenblick auffallende Faktum durch die Annahme, dass das Alkali eine beschleunigte Ausscheidung der im Körper reichlich aufgespeicherten pathologischen Säure veranlasst. Nach demselben Autor, dem wir gerade über diesen Punkt ungemein gründliche Arbeiten verdanken, können die von einem Menschen im diabetischen Koma namentlich bei Alkalizufuhr entleerten Säuremengen enorm hoch sein. Er nimmt als höchst wahrscheinlich an, dass in einem seiner Fälle binnen 24 Stunden fast 270 g β-Oxyb. und Acetessigsäure gebildet worden ist. Mengen von 100—150 g Säure pro Tag des Koma hält er für nichts Ungewöhnliches. Dass solche Mengen zu einer Entkalkung der Knochen führen können, ist leicht verständlich (vergl. S. 22, 49, 81 u. 83). Die genannten Säuremengen fordern nämlich zu ihrer Neutralisierung 80—120 g Natriumbikarbonat. Solche Mengen sind aber pro Tag einem Menschen kaum intravenös und stomachal beizubringen. So erklärt es sich, dass fast in allen Fällen der Harn trotz des alkalischen Regimes nicht alkalisch wurde, und dass die Patienten manchmal doch zu Grunde gingen. Eine stärkere als 3%ige Lösung von Natrium bicarbonicum oder sesquicarbonicum lässt sich nicht gut intravenös einführen; in verzweifelten Fällen haben Stadelmann und Magnus-Levy allerdings auch 5%ige Lösungen versucht. Subkutane Alkalieinführung ist zu widerraten, da sie leicht zu Phlegmonen und Nekrosen führt. Der Nutzen des glykonsauren Kalkes, den einige empfehlen, ist noch unbewiesen (Mohr). Der einzige Ausweg ist der, schon lange vor dem Koma das alkalische Regime einzuleiten. Von anderen Krankheiten und pathologischen Zuständen, welche den Körper ansäuern, wie Hunger, hohes Fieber, Darmstörungen, akute Leberatrophie, Phosphorvergiftung etc., ist keine, welche auch nur annähernd solche Säuremengen lieferte wie der Diabetes, ferner ist die gebildete Säure dann fast nie β-Oxyb. Nur in einem Falle von Skorbut fand Minkowski ebenfalls unsere Säure.

Beim Diabetes scheint sie dagegen, falls es zu Koma kommt, fast nie zu fehlen. Bei Magnus-Levy war jedenfalls in 14 von ihm genauer untersuchten Fällen von diabetischem Koma stets β-Oxyb. im Harn vorhanden. Auch Wolpe fand, dass gerade derjenige seiner Diabetesfälle, welcher die grösste Menge von β-Oxyb. produzierte, mit Koma endigte. Danach möchte es scheinen, als ob stets unsere Säure die Ursache des diabetischen Koma ist. Demgegenüber stehen aber Beobachtungen von Münzer & Strasser, von Rumpf, Lépine, Kraus und von Dreschfeld, wo unsere Säure beim Koma fast ganz vermisst wurde, während Acetessigsäure und Aceton allerdings vorhanden waren. Das häufigere ist nach Sternberg freilich, dass zur Zeit des Komas die Acetonmenge vermindert, die der β-Oxyb. aber vermehrt ist. Beim pankreaslosen Hund fand Minkowski, dass, wenn die Zuckerausscheidung abnahm, die Ausscheidung von β-Oxyb. und deren Oxydationsprodukten zunahm. Gerade dasselbe kommt auch bei Diabetikern vor. Irgend eine spezifische Giftwirkung unserer Säure beim Koma anzunehmen, liegt mir fern, wie ich andererseits aber auch die Versuche, das Koma der Zuckerkranken durch Aminooxybuttersäure erklären zu wollen, als gescheitert betrachten muss, denn die durch diese Substanz an Tieren hervorrufbaren komatösen Zustände unterscheiden sich doch wesentlich vom menschlichen Koma. Ferner ist der Beweis, dass der NH_2-Paarling in so grossen Mengen vorhanden sei oder nur vorhanden sein könne, als hier nötig wäre, wohl kaum zu erbringen. Wir müssen also vorläufig dabei bleiben, dass die β-Oxyb. im Verein mit den anderen gebildeten pathologischen Säuren alkalescenzvermindernd wirkt und lediglich dadurch Koma machen kann. Eben deshalb muss die pharmakologische Behandlung des diabetischen Koma in Stadelmannschen Infusionen reichlicher Mengen von alkalischer Kochsalzlösung bestehen. Vergl. darüber auch Bd. I, S. 71 u. 73. Dafür, dass das diabetische Koma eine rein toxikologische Genese hat, sprechen auch die dabei von Ebstein 1881 zuerst geschilderten, von E. Külz benannten „Komacylinder“. Als Autoren, welche sie bestätigt haben, nenne ich Aldehoff, Sandmeyer, Rumpf, Nebelthau. v. Mering, Domański, Reimann, Lenhartz und Waldvogel, Sie können lang oder kurz, breit oder schmal sein. Schon subakute Vergiftung mit grösseren Dosen von Aceton (ohne Säure) setzt Läsionen der Niere; Waldvogel konnte feststellen, dass auch grössere Dosen von β-Oxyb. (ohne Aceton) subkutan verabfolgt die Niere schwer schädigen. Bei gleichzeitiger länger dauernder Absonderung aller drei Acetonkörper durch die Niere ist es daher selbstverständlich, dass grobe anatomische Veränderungen eintreten. Nach Ebstein handelt es sich bei der Komaniere um herdweis auftretende Nekrosen der Epithelien in den gewundenen Harnkanälchen und im Isthmus der Henleschen Schleifen, sowie um Quellung der Epithelien durch Glykogeninfiltration. Nach Fichtner, Sandmeyer und Hansemann kann es sich gleichzeitig auch um Verfettung der Epithelien handeln. Bei Versuchen von Waldvogel an Kaninchen traten durch β-Oyxb. Hämorrhagien in den Vordergrund. Auch ganz abgesehen von den Veränderungen der Nieren spricht nach Busse der Sektionsbefund der an diabetischem Koma Gestorbenen für Säurevergiftung. Dieser Autor fand bei zahlreichen Fällen die Alkalescenz der Organe und des Blutes

völlig aufgehoben. Die inneren Organe machten den typischen Eindruck, als sei eine verdünnte Säure eingespritzt worden. Aus dem Blute und den Organen konnten gewaltige Mengen nicht mit dem Harn entleerter β-Oxyb. dargestellt werden.

Betreffs des **Nachw.** von β-Oxyb. sei auf Hoppe-Seyler-Thierfelder, sowie auf Darmstädter verwiesen.

Lit. E. Stadelmann, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 441 und D. m. W. 1889, Nr. 46. — E. R. Külz, Z. f. Biol. Bd. **20**, 1884, p. 165 u. Bd. **23**, 1887, p. 329; Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 291. — O. Minkowski, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 35 u. 147 u. Bd. **19**, 1885, p. 224. — Tollens, Liebigs Annalen Bd. **228**, 1885 (Darstellung der β-Oxyb.). — H. Wolpe, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 138. — Fichtner, D. Arch. f. kl. M. Bd. **44**, 1889. — Klemperer, B. kl. W. 1889, Nr. 40, p. 374. — J. Lubinus, Ueber Coma diabeticum. Diss. Kiel 1890. — E. Stadelmann, Ueber den Einfluss der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Stuttgart 1890. — R. Schmitz, B. kl. W. 1890, Nr. 34. — Kraus, Prager Z. f. Heilk. **10**, 1890. — Maragliano, Gazz. degli osp. 1891, Nr. 45. — R. v. Engel, Z. f. kl. M. Bd. **20**, 1892, p. 514. — W. Sandmeyer, Z. f. Biol. Bd. **29**, 1892, p. 86 (bei 29 Totalexstirpationen des Pankreas am Hund nie β-Oxyb. im Harn). — Münzer & Strasser, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 372. — Minkowski, Ebenda Bd. **31**, 1893, p. 214 (nach Leberexstirpation nur Milchsäure im Harn nachgewiesen). — T. Araki, Z. f. physiol. Ch. Bd. **18**, 1893, p. 1. — Weintraud, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 169. — Hansemann, Z. f. kl. M. Bd. **26**, 1894. — C. Schultz-Schultzenstein, Ueber eine neue klinische Methode zur Bestimmung der Alkalescenz des Blutes, sowie über die Darstellung der β-Oxyb. aus diabetischem Harn. Diss. Göttingen 1895. — Th. Rumpf, B. kl. W. 1895, Nr. 31 u. 32 (schwerer Diabetes mit flüchtigen Fettsäuren im Harn, aber ohne β-Oxyb.; Nekrose der Epithelien in den gewundenen Kanälchen der Niere). — J. Mayer, Prager m. W. 1895, Nr. 36 (bei drohendem Säurekoma soll die Fettzufuhr erhöht werden!). — Mayer, Exp. Beitr. zur Lehre von der Acetonurie. Diss. Strassburg 1895. — W. Sternberg, Virch. Arch. Bd. **152**, 1898, p. 207 u. Z. f. kl. M. Bd. **38**, 1899, p. 65 (intravenöse Injektion von buttersaurem Natrium macht bei Katzen Koma, solche von β-oxybuttersaurem aber nicht). — v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1898. — Naunyn, Der Diabetes. In Nothnagels Spez. Path. u. Ther. Bd. **7**, 1898, p. 1. — Dietr. Gerhardt & Wilh. Schlesinger, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 83 (Knochenentkalkung bei Säurediabetes). — Sandmeyer & E. R. Külz, Klin. Erfahrungen über Diabetes. Jena 1899. — L. Schwarz, Arch. exp. P. Bd. **40**, 1898, p. 185. — Magnus-Levy, Ebenda Bd. **42**, 1899 u. Bd. **45**, 1901, p. 389. — Kraus, Prager med. Wochenschr. 1899, Nr. 14 (neue Methode der Alkalescenzbestimmung im Blute eines Patienten mit Säurekoma). — Grube, Verh. d. Kongr. f. innere Med. Bd. **18**, 1900, p. 199 (künstliches Koma, welches dem diabetischen analog sein soll). — Zeehuisen, Geneeskundige Bladen 1899, April. — H. Chr. Geelmuyden, Skand. Arch. f. Physiol. 1900, p. 27. — Busse, M. m. W. 1901, p. 1404. — H. Domański & G. Reimann. Prager Z. f. Heilk. **22**, 1900, p. 226. — Bergell, Z. f. physiol. Ch. Bd. **33**, 1901, p. 310 (neue Darstellungsmethode der β-Oxyb.). — A. Mohr, Cbl. f. Stoffw. u. Verdauungskr. 1902, Nr. 8 (Darstellung derselben Säure). — Boekelmann & Bouma, Inn. Cbl. 1902, p. 639 (direkte Best. derselben Säure im Harn). — Th. Rumpf, Z. f. kl. M. Bd. **45**, 1902. — Darmstädter, Z. f. physiol. Ch. Bd. **37**, 1903, p. 355 (Best. der β-Oxyb. als Krotonsäure). — R. Waldvogel, Die Acetonkörper. Stuttgart 1903. — L. Schwarz, Deutsch. Arch. f. kl. M. Bd. **76**, 1903. — K. Loening, Ther. d. Gegenw. 1904, März, p. 97 (diätetische Vorschriften bei Acidose). — H. Chr. Geelmuyden, Z. f. physiol. Ch. Bd. **41**, 1904, p. 128.

15. Weinsäure und deren Salze.

Wirk. Die Bernsteinsäure bildet zwei Oxysäuren, die Monooxybernsteinsäure oder Aepfelsäure, welche in unreifen Aepfeln, Weintrauben, Vogelbeeren etc. vorkommt, aber als Gift kaum in Betracht kommt, und die Dioxybernsteinsäure oder Weinsäure.

Letztere existiert in vier Modifikationen. Alle vier entsprechen der Formel $\frac{CH(OH)COOH}{CH(OH)COOH}$; sie sind daher 4wertig, aber 2basisch und besitzen nicht unerhebliche Aetzkraft. Sie heissen Rechtsweinsäure, Linksweinsäure, (inaktive spaltbare) Traubensäure und (inaktive nichtspaltbare) Mesoweinsäure. Die gewöhnliche Weinsäure, Acidum tartaricum der Apotheke, ist Rechtsweinsäure. Die aus Drogenhandlungen bezogene ist manchmal bleihaltig. Sie gehört zu den in der Natur verbreitetsten Pflanzensäuren. So findet sie sich, teils frei, teils an Kalium oder Kalcium gebunden, in vielen Früchten (Weinbeeren, Tamarinden, Vogelbeeren), aber auch in einzelnen Wurzeln, Blättern und Blüten. Für den Handel wird sie aus Weinstein (siehe unten) dargestellt. Sie bildet in reiner Form grosse, farblose, luftbeständige monokline Prismen, die sich in Wasser 1 : 0,7 lösen, aber auch in Alkohol gut und selbst in Aether wenigstens 1 : 50 löslich sind. Schmelzen wandelt die Krystalle in die amorphe Metaweinsäure um. Durch weiteres Erhitzen entsteht unter Wasserabgabe Diweinsäure. Chemisch unterscheiden sich die vier gewöhnlichen Modifikationen unserer Säure fast nur durch ihr optisches Verhalten. Physiologisch wirken sie jedoch dem Grade nach nach Chabrié nicht identisch; die Intensität ihrer Giftwirkungen lässt sich durch die Zahlen ausdrücken: Linksw. = 31, Rechtsw. = 14, Traubens. = 8, Mesow. = 6. Diese grosse Verschiedenheit der Wirkungsstärke ist theoretisch sehr auffallend und bedarf der Nachprüfung. Sie dürfte sich vielleicht dadurch erklären lassen, dass die Salze der Mesow. und der Traubens. leicht verbrennen und daher unschädlich werden, während die beiden anderen Säuren bezw. deren Salze nach Pohl bei Hund und Kaninchen nur teilweis beim Stoffwechsel zu CO_2 und H_2O umgesetzt werden. Alle nachstehenden Angaben beziehen sich auf die Rechtsweinsäure. Auf die Gerinnbarkeit des Blutes haben weinsaure Salze im Gegensatz zu zitronensauren nach Vietinghoff-Scheel keinen behindernden Einfluss. Ich liess diese Frage prüfen, da von vornherein bei der Unlöslichkeit des weinsauren Kalkes in alkalischen Lösungen ein behindernder Einfluss wohl denkbar war. Die keratolytische Wirk. der Essigsäure besitzt die W. nicht. Einnehmen von 5—10 g derselben als Limonade setzt beim Gesunden nach Freudberg die Alkalescenz des Blutes um 16% herab, die des Harns aber nur wenig, da die Hauptmenge der Säure, ehe sie im Harn zur Ausscheidung kommt, durch Oxydation zerstört wird. Der Mensch besitzt also in etwas höherem Grade als Hund und Kaninchen die Fähigkeit, Weins. zu oxydieren.

Sympt. Akute Aetzvergiftungen durch unsere Säure sind nur selten beobachtet worden. Betreffs dreier älteren Fälle sei auf Vietinghoff-Scheel verwiesen. Der neueste Fall, welchen Trevithick mitgeteilt hat, kam in Cheltenham vor und betraf eine 67jährige Frau, die mindestens 12 g Acidum tartaricum, wohl unverdünnt, eingenommen hatte. Sie bekam heftige Leibschmerzen, Erbrechen, später Durchfall, nach 4 Tagen Delirien, subnormale Temperatur, Pulsschwäche und starb am 7. Tage.

Sekt. Bei der Autopsie der Frau fand sich das Peritoneum an verschiedenen Stellen frisch entzündet. Die Speiseröhre zeigte

an mehreren Stellen Erosionen. Die Schleimhaut des Magens katarrhalisch; unter der Magenserosa an mehreren Stellen Blutaustritte. Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut entzündet. Lungen emphysematös. Leber fettig degeneriert. Milz erweicht. In älteren Berichten wird auch von Lackfarbig- und Johannisbeerfarbigwerden des Blutes geredet. Die Aetzstellen im Mund und Schlund können weisslich verfärbt sein.

Ther. Zuckerkalk, Magnesia usta, vorsichtige Magenwaschung, alkalische Veneninfusion. Falls auffallende Pulsverlangsamung und kolikartige Leibschmerzen vorhanden sind, muss darauf Rücksicht genommen werden, dass die Säure vielleicht bleihaltig war, und daher Atropin eingespritzt werden.

Nachw. Beim Erhitzen der Weins. und ihrer Salze entsteht ein charakteristischer Karamelgeruch und sodann erfolgt Kohleabscheidung. Farbenreaktionen: 1. Beim Erhitzen mit Resorcinschwefelsäure entsteht nach F. Mohler eine Violettfärbung und beim Erhitzen mit β-Naphtolschwefelsäure eine Blaufärbung. 2. Setzt man zur wässerigen Lösung der Säure oder ihrer Salze Eisenvitriol, Wasserstoffsuperoxyd und dann einen Ueberschuss von KOH, so erfolgt nach Fenton intensive Violettfärbung. Man muss aber einen Ueberschuss von H_2O_2 vermeiden. Schwefelsäure wandelt das Violett nach Heneon vorübergehend in Grün; Alkali stellt das Violett wieder her. Fällungsreaktionen: 1. Rosenthaler versetzt die Weins. nur mit Eisenchlorid, wobei ein gelber Niederschlag entsteht. 2. Nach Ganassini erhitzt man die auf freie Weins. zu untersuchende Flüssigkeit, die frei von mineralischen Säuren sein muss, zum Sieden, giebt nach und nach etwas Mennige hinzu und zwar ein klein wenig mehr, als man Weins. voraussetzt, filtriert, fügt dem Filtrat ein gleiches Volumen einer 20%igen Schwefelcyankaliumlösung hinzu, erhitzt noch einmal bis zum Sieden und lässt absetzen. Nach kurzer Zeit entsteht bei Anwesenheit von freier Weins. ein schwärzlicher Niederschlag von Schwefelblei. Die Reaktion ist noch deutlich bei einer 1%igen Weinsäurelösung, und ihre Anwendung empfiehlt sich besonders bei Untersuchung von Wein, Zitronensäure und Aepfelsäure, da organische Säuren die Reaktion nicht stören, während die Rosenthalersche Reaktion auch von Zitronensäure gegeben wird. 3. Kaliumacetat fällt nicht zu verdünnte Weins. oder mit Essigsäure angesäuerte Lösungen ihrer Salze krystallinisch (saures Kaliumtartrat). Der Niederschlag ist in Wasser nur 1 : 200, leicht aber in Aetzalkalien löslich. 4. Chlorkalcium- oder Gipslösung fällt freie Weins. nicht; wohl aber erfolgt bei NH_3-Zusatz Fällung von Kalciumtartrat. Dieselbe Fällung erfolgt, wenn Weins. oder deren Salze mit Kalkwasser übersättigt werden. Auch dieser Niederschlag löst sich in Kali- oder Natronlauge. Erhitzt man diese Lösung, so scheidet sich gallertiges Kalciumtartrat ab, löst sich aber in der Kälte wieder. 5. Bleiacetat fällt aus den Lösungen unserer Säure und der Salze derselben unlösliches Bleitartrat; dieser Niederschlag kann in NH_3, er kann auch in HNO_3 gelöst werden. 6. Die Fällung von Kupfersalzen durch fixe Aetzalkalien wird durch Weins. und deren Salze verhindert, da lösliche Doppelsalze entstehen. — Für den Nachw. unserer Säure in gefaulten Massen ist von Wichtigkeit, zu wissen, dass die Weins. durch Bakterien sehr leicht verändert wird. Unter den dabei entstehenden Umsatzprodukten hat König namentlich Bernsteinsäure gefunden.

Zur quantitativen Bestimmung unserer Säure empfiehlt Ley, sie als Zinktartrat zu fällen.

Die **Tartrate,** d. h. Salze der Weinsäure gehören zwei Reihen an. Von den sauren Tartraten kommt das Kaliumsalz, $\frac{CH(OH)COOK}{CH(OH)COOH}$, als Weinstein, Tartarus, im Bodensatz der Weinfässer in Menge vor. Im Traubensaft ist dieses Salz gelöst, fällt aber bei der alkoholischen Gärung des Traubenzuckers unlöslich aus. Die einzige Störung, welche wir beim reichlichen Genusse von frischem Traubensaft oder von

sogen. alkoholfreiem Wein, d. h. von sterilisiertem Traubensaft eintreten sehen, ist Durchfall. Neuer Wein verursacht auch Magendarmkatarrh, aber wohl hauptsächlich durch die beträchtlichen darin mitgetrunkenen Hefemassen. Die praktische Medizin benutzt ausser dem gereinigten Weinstein auch das Seignettesalz oder Tartarus natronatus, $\frac{CH(OH)COOK}{CH(OH)COONa}$, als Abführmittel. Das BO-Doppelsalz, Tartarus boraxatus, wird im Gegensatz zu den beiden eben genannten Salzen reichlicher resorbiert, verlässt durch die Niere den Organismus teilweise unverbrannt und wird daher als Diureticum benutzt. Das SbO-Doppelsalz wirkt auf die Magenwandungen reizend und wird als Brechweinstein, Tartarus stibiatus, um Erbrechen zu machen, verschrieben.

Lit. Sechs noch jetzt in Betracht kommende Dorpater Dissertationen, sowie die sonstige ältere Lit. siehe bei Ed. Frhr. v. Vietinghoff-Scheel, Arch. internat. Ph. **10**, 1902, p. 145. — F. König, Chem. Ber. Jg. **14**, 1881, p. 211 u. Jg. **15**, 1882, p. 172. — A. Freudberg, Virch. Arch. Bd. **125**, 1891, p. 566. — C. Buchet, Journ. Pharm. Chim. [5 sér.] **25**, 1892, p. 540 (Blei in der Weins.). — Guillot, Ebenda p. 541 (über dasselbe). — M. Bucket, Rép. de Pharm. **48**, 1892, p. 246 (über dasselbe). — H. Heneon, Chem.-Ztg. 1893, p. 673. — C. Chabrié, Compt. rend. **116**, 1893, p. 1410. — E. Trevithick, Brit. med. Journ. 24 june 1903, p. 1321. — J. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **37**, 1896, p. 424. — Dom. Ganassini, Boll. chim. farm. 1903, p. 315. — J. N. Brönstedt, Z. f. anal. Ch. Bd. **42**, 1903, p. 15 (traubensaures Kalcium ist viel unlöslicher als weinsaures). — Herm. Ley, Pharm. Ztg. 17. Febr. 1904, p. 149. — O. v. Spindler, Pharm. Ztg. 1904, Nr. 10 und Chem.-Ztg. 1904, Nr. 13 (Nachw. von Weinsäure in Zitronensäure).

16. Zitronensäure und deren Salze.

Vork. und **Aet.** Die Zitronensäure, $\begin{matrix}CH_2COOH\\C(OH)COOH\\CH_2COOH\end{matrix}$, ist unter dem Namen Acidum citricum eine in Apotheken und Drogerien jedermann zugängige Substanz. Sie findet sich frei z. B. in Zitronen, Johannis- und Preisselbeeren. Häufig ist sie von Weinsäure und Apfelsäure begleitet; häufig ist sie auch an Kalium und Kalcium gebunden, so z. B. in den Blättern der Sauerkirsche, des Kopfsalats, des Schöllkrautes, des Tabaks, in den Knollen der Kartoffel, des Topinambur, der Runkelrübe, in der Zwiebel, in der Kastanienrinde, in den Eicheln, Lupinensamen, Erbsen, Bohnen und Wicken. Hochinteressant ist auch das Vorkommen des Kalksalzes unserer Säure in der Milch der Kühe, Ziegen und Frauen. Sie kann ferner künstlich auf biologischem Wege mit Hilfe der Reinkulturen einiger Pilze (z. B. Citromyces) dargestellt werden. Sie bildet grosse farblose Prismen meist mit 1 Mol. Krystallwasser. Sie ist vierwertig und dreibasisch. Sie bildet daher drei Reihen von Salzen, die man Zitrate nennt. In Wasser ist sie 1 : 0,75 löslich, in Alkohol 1 : 1, in Aether 1 : 50. Anlass zu Vergiftungen gaben namentlich früher übertriebene Zitronenkuren, sowie auch heute noch Verwechslung mit Abführsalzen. Da die Zitronens. wie die Weinsäure im Handel bisweilen bleihaltig ist, kann durch Gebrauch von Limonaden aus Drogistensäure Bleivergiftung entstehen.

feld, Friedreichs Blätter 1902, p. 359. — H. Kionka, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1903, p. 4. — O. v. Spindler, Chem.-Ztg. 1903, Nr. 103 (die quant. Best. als Kalksalz ist ungenau). — Jul. Meyer, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 3599 (über das Krystallwasser der Z.). — Bernh. Merk, Pharm. Ztg. 1903, p. 894 (Nachw. als Dikarbonsäure). — C. van Leersum, Arch. exp. P. **49**, 1903, p. 85 (eine unschädliche isotonische Lösung von Natriumzitrat giebt es nicht). — Hoppe-Seyler-Thierfelder p. 547. — Dieudonné, B. kl. W. 1904, p. 25. — Devarda, Chem. Ztg. 1904, Nr. 13 (Nachw. von Z. im Wein).

17. Benzoesäure und deren Derivate.

Wenngleich die aromatischen Säuren nicht wie die bisher besprochenen Säuren grobe Aetzung machen und dadurch unter furchtbaren Schmerzen töten, besitzen sie doch unzweifelhaft schädigende Wirkung für das nicht durch verhornte Epithelien geschützte Protoplasma; einige sind auch im stande selbst die Epidermis aufzulösen und dadurch abzutöten. Diese protoplasmaschädigende Wirkung macht sie zu antimikrobischem Gebrauche tauglich. Die im Gegensatz zu den freien Säuren in Wasser gut löslichen Alkalisalze besitzen diese Wirkung in geringerem Grade; jedoch genügt schon Kohlensäureanhäufung in den Geweben, um die Wirkung der freien Säuren teilweise hervortreten zu lassen. Im Stoffwechsel werden sie meist nicht verbrannt, sondern gepaart. Vergl. darüber Bd. I, S. 36.

Vork. Die Benzoesäure, C_6H_5COOH, Acidum benzoicum, welche auch als Phenylameisensäure aufgefasst werden kann, findet sich teils in freiem Zustande, teils verestert im Benzoeharz (bis zu 24%), im Perubalsam, im Tolubalsam, im Drachenblut, in den Preisselbeeren, im Waldmeister, im Steinklee, im Bibergeil und im bakteriell zersetzten Harn zahlreicher Pflanzenfresser. Sie krystallisiert und sublimiert in farblosen atlasglänzenden Nadeln oder Blättern; aus verdünntem Alkohol schiesst sie dagegen in 6seitigen Säulen an. Rein ist sie geruchlos; die der Apotheke enthält wohlriechende, die aus Harn übelriechende Beimengungen. In kaltem Wasser löst sie sich nur 1 : 380, in kochendem 1 : 15; in Alkohol und Aether ist sie leicht löslich. Sie ist eine ziemlich starke einbasische Säure; ihre Salze heissen Benzoate. Das für uns wichtigste ist das Natriumbenzoat, $C_6H_5COONa + H_2O$. Es ist in Wasser leicht löslich.

Wirk. Die Dämpfe der Säure, welche z. B. bei der Sublimation derselben und beim Räuchern in den katholischen Kirchen entstehen, besitzen schleimhautreizende Eigenschaften und darum war das Mittel früher als reizendes Expektorans arzneilich in Gebrauch. Auch die mit Wasserdampf verflüchtigte Säure sowie die in Pulverform eingenommene besitzt solche Reizwirkungen, das Natriumsalz aber nicht. Der Eiweissstoffwechsel wird von unserer Säure und ihren Salzen nicht konstant gesteigert. Innerlich werden von einzelnen Menschen Dosen von mehr als 10,0 des Natriumsalzes vertragen, während bei empfindlichen Patienten Erbrechen und Uebelkeit, Schwindel, Ohrensausen etc. eintritt. An Warm- und Kaltblütern habe ich mit Schulte die Wirk. sehr grosser, innerlicher Dosen, subkutaner und intravenöser Einspritzungen studiert. Die Frösche bekommen Zucken, selbst Tetanus, dann Lähmungen; bei Warmblütern treten die Reizerscheinungen nicht

regelmässig ein, wohl aber stets Dyspnöe und Herabsetzung der Erregbarkeit des Centralnervensystems, selbst bis zur Narkose. Harrass, der wohl kleinere Dosen anwandte, fand das Salz an Kaninchen wenig wirksam. Zu meinen Untersuchungen stimmt, dass Moerner nach Ausspülen einer Ovarialcyste mit Natrium benzoicum mehrstündliche maniakalische Verwirrung, noch am andern Tage wiederkehrend, eintreten sah. Der rotbraune Harn enthielt Urobilin und viel Hippursäure.

Sekt. Die Magenschleimhaut fand ich bei subkutaner und intravenöser Einspritzung grosser Dosen von Natriumbenzoat oft hyperämisch, hämorrhagisch, ja nekrotisch, wohl weil die Säure hier zum Teil ausgeschieden wird und dabei das Protoplasma der Drüsenzellen abtötet. Im Harn erscheint die B. der Hauptmenge nach als Hippursäure. Sind grosse Dosen gegeben, so findet man im Leichenharn auch einen Teil der B. ungepaart. Waren noch grössere gegeben, so enthält der Leichenharn noch eine dritte Säure (als Salz), höchstwahrscheinlich eine gepaarte Glykuronsäure, welche reduzierende Eigenschaften für Kupfer-, Silber- und Wismutsalze besitzt, links dreht, aber nicht gärungsfähig ist.

Nachw. Unsere Säure lässt sich mit Aether sauer ausschütteln und der Verdunstungsrückstand sich durch Krystallform, Schmelzpunkt, Sublimierbarkeit charakterisieren. Die neutralen Alkalisalze werden von Eisenoxydsalzen voluminös rotbraun gefällt. Erwärmt man B. mit der 1½fachen Menge Ameisensäure, macht das Gemisch mit Kalkwasser alkalisch und verdampft zur Trockne, so entwickelt der Rückstand beim Erhitzen im Glühröhrchen den Geruch nach Benzaldehyd. — Die gepaarten Säuren des Harns geben beim Kochen mit verd. Mineralsäuren die B. leicht ab; auch Faulen des Harns macht sie frei. Bei Genuss von reichlicher Pflanzenkost enthält der Tier- und unter Umständen auch der Menschenharn Hippursäure. Man darf daraus aber nicht ohne weiteres schliessen, dass Benzoesäure in der Nahrung enthalten war, da auch Chinasäure und andere verwandte Substanzen im Organismus in Hippursäure übergehen. Während beim Hund nur die Niere das die B. paarende Organ ist, thun dies beim Pflanzenfresser auch mehrere andere Organe, und zwar noch post mortem.

Lit. Kobert & Schulte, Schm. Jb. Bd. **185**, 1880, p. 12 u. p. 113 (dort auch die ältere Lit.). — O. Schmiedeberg, Arch. exp. P. Bd. **14**, 1882, p. 379 (Paarung). — C. Virchow, Z. f. physiol. Ch. Bd. **6**, 1882, p. 78 (B. erhöht den Eiweissumsatz). — M. Kumagawa, Virch. Arch. Bd. **113**, 1888, p. 134 (über dasselbe). — K. A. H. Moerner, Med. Cbl. 1888, Nr. 29, p. 545. — E. Salkowski, v. Leyden-Festschrift, Berlin 1902, Bd. **2**, p. 3 (die Steigerung des Stoffwechsels durch B. und ihr Anhydrid ist nicht konstant, sondern hängt von Ernährung und Individualität des Versuchstieres ab). — P. Harrass, Arch. internat. Ph. **11**, 1903, p. 5.

Von den vielen Derivaten der Benzoesäure sind für uns hier die folgenden von Interesse.

1. Der **Benzaldehyd**, C_6H_5CHO, lässt sich, wie schon oben erwähnt wurde, durch Destillation eines benzoesauren und eines ameisensauren Salzes künstlich darstellen. Er kommt aber auch glykosidisch gepaart z. B. in den Kernen der Aprikosen, Pfirsichen, Kirschen und in den bitteren Mandeln vor. Es giebt ferner auch Blätter (Kirschlorbeer) und Rinden (Wildkirsche), aus denen unser Aldehyd gewonnen werden kann. Spaltet man nämlich das in den meisten genannten Drogen enthaltene Glykosid Amygdalin entweder durch das ebenfalls in denselben sich findende Ferment Emulsin oder durch Erwärmen mit verd. Mineralsäuren, so entsteht nach der Formel

$$\underset{\text{Amygdalin}}{C_{20}H_{27}NO_{11}} + \underset{\text{Wasser}}{2H_2O} = \underset{\text{Benzaldehyd}}{C_6H_5COH} + \underset{\text{Blausäure}}{CNH} + \underset{\text{Traubenzucker}}{2C_6H_{12}O_6}$$

Wirk. Die Aetzwirkung der Z. ist stärker als die der Weinsäure, ähnelt ihr aber. Die keratolytische Wirk. der Essigsäure besitzt sie ebensowenig als die Weinsäure. Das Natriumzitrat wirkt subkutan und intravenös auf Kalt- und Warmblüter ebenfalls stärker als das Natriumtartrat; es unterscheidet sich nach Vietinghoff-Scheel prinzipiell in der Wirkung von letzterem namentlich 1. durch eine in multiplen, oft fibrillären Muskelzuckungen sich aussprechende Reizung des Centralnervensystems, 2. durch eine schädigende Wirkung aufs Herz, 3. durch eine die Fibringerinnung aufhebende Wirkung auf das Blut. Während die Weinsäure mit der Oxalsäure keine Aehnlichkeit hat, ist eine solche zwischen Z. und Oxalsäure vorhanden, denn beide Säuren bezw. deren Salze reizen das Centralnervensystem, ehe sie es lähmen, beide lähmen das Herz, hemmen die Fibrin- und Kaseingerinnung und lassen unter Umständen eine reduzierende Substanz im Harn auftreten. Bei beiden dürfte die Wirkung durch die S. 73 besprochene Affinität zu den Kalksalzen ihre Erklärung finden. Der Mensch verbrennt grössere Dosen von Z. mangelhafter als entsprechende von Weinsäure, aber immerhin noch besser als solche von Oxalsäure (Moroschini, Wöhler).

Sympt. Einem älteren Berichte von Babington zufolge wurden 13 g Z. innerlich in Form von Limonade vertragen, nur der Puls wurde schwächer und langsamer. Längerer Gebrauch solcher Limonaden verursachte Verdauungsstörungen, Kräfteverfall (O'Connor), Bluthusten (Klusemann, Lewin), Magendarmblutungen (Klusemann, Husemann). Lewin führt als durch Z. hervorgerufene Vergiftungserscheinungen auch noch Kopfschmerzen, Schwindel, Neuralgien und epileptiforme Krämpfe an. Zwei Kinder, welche nüchtern drei Zitronen gegessen hatten, kollabierten danach völlig, so dass der Puls kaum noch fühlbar war. Das grösste Interesse hat ein von Kornfeld und von Kionka beschriebener Fall aus neuester Zeit. Er betrifft ein 23jähriges Mädchen, welches, um Abort herbeizuführen, eine unbekannte Menge von Z. wohl früh beim Aufstehen genommen hatte. Im Laufe des Morgens war sie noch auf den Beinen, klagte aber über Uebelkeit. Bis zum Mittag nahm die Erkrankung stark zu, führte zu reichlichem Erbrechen und am Nachmittag wurde Patientin moribund ins Krankenhaus gebracht, wo der Tod nach 1 Stunde eintrat. Krämpfe sind nicht beobachtet worden. Auch bei Einführung der Säure in den Magen von Kaninchen sah Kionka bei grossen Dosen (10 g unverdünnt pro 1300 g Tier) sofortigen Kollaps ohne Krämpfe, während 100 ccm der 30%igen Lösung bei einem 2100 g schweren Tiere erst 5 Minuten lang heftige Krämpfe, ja Opisthotonus hervorriefen, ehe der Tod erfolgte. Bei subkutan und intravenös mit Natriumzitrat vergifteten Tieren sah Vietinghoff-Scheel ebenfalls meist tetanische Erscheinungen.

Dos. let. Kionka berechnet die vom oben genannten Mädchen genommene Menge der Säure auf etwa 25—30 g, die in 15—20%iger Lösung genommen worden waren. Für Tiere ist Z. fast doppelt so giftig als Weinsäure.

Sekt. Bei dem Mädchen fand sich die Zungenschleimhaut weisslich und stark gerunzelt. Mandeln nicht geschwellt. Speise-

röhrenschleimhaut gerunzelt, geschwellt. Magen schwappend gefüllt mit saurer grünlicher Flüssigkeit. Schleimhaut desselben leicht abstreifbar, gequollen; Labdrüsen stärker hervortretend, von schwärzlichroten Blutaustritten durchsetzt. Zwölffingerdarm mit derselben Flüssigkeit gefüllt; Schleimhaut hier gequollen und gelockert. Gebärmutter enthält eine 1 : 1,5 cm grosse Frucht. Schleimhaut dieses Organs von vielfachen Blutaustritten durchsetzt. Unter dem Ueberzug der Leber sieht man kleine Blutaustritte ins Organ durchschimmern. Schleimhaut des Dünn- und Dickdarms geschwollen, die des ersteren mit roten Pünktchen durchsetzt. Unter dem Perikard des rechten Herzens einige Blutaustritte. Das Blut der grossen Gefässe nicht sauer, nicht geronnen. Im Inhalte des Magens und Zwölffingerdarmes noch 9,4 g Z. enthalten. Bei Kaninchenversuchen konnte Kionka durch stomachale Einverleibung von 10%iger Z. keine Aetzveränderungen erzielen, wohl aber durch 20%ige Säure. Bei Einfuhr der konz. Säure sahen Oesophagusende, Magen und Duodenum wie gekocht aus. Ferner war die Magenschleimhaut namentlich im Fundus von Blutaustritten durchsetzt. Niere und andere Abdominalorgane zeigten Stauungserscheinungen.

Nachw. 1. Chlorkalcium erzeugt in wässerigen Lösungen der Z. keinen Niederschlag. Neutralisieren mit NH_3 und Kochen ruft ihn, falls die Verdünnung nicht zu gross ist, herbei. In Organen vergifteter Tiere fand Vietinghoff-Scheel fast niemals Krystalle von Kalciumzitrat, während solche von Kalciumoxalat (vergl. S. 76) wenigstens in der Niere die Regel sind. Trotzdem muss im Organismus aber doch Kalciumzitrat sich bilden, denn das Blut verliert durch Alkalisalze dieser Säure seine Gerinnbarkeit, erhält sie nach Wright und nach Vietinghoff-Scheel aber wieder, wenn man Chlorkalcium zusetzt und dadurch den Kalkverlust deckt. 2. Versetzt man wässerige Lösung der Z. mit Kalkwasser bis zur alkalischen Reaktion, so erfolgt in der Kälte keine Fällung, wohl aber scheidet sich beim Kochen Trikalciumzitrat, $(C_6H_5O_7)_2Ca_3 + 4H_2O$, und zwar zunächst amorph, bei längerem Erhitzen krystallinisch ab. Kühlt man ab, solange der Niederschlag noch amorph ist, so löst er sich wieder. Zu quantitativer Bestimmung lässt sich diese Methode leider nicht verwerten. 3. Baryumacetat fällt aus den Lösungen der Alkalizitrate anfangs amorphes, dann krystallinisch werdendes Baryumzitrat, $(C_6H_5O_7)_2Ba_3 + 3\frac{1}{2}H_2O$. 4. Bleiacetat fällt aus den Lösungen der Säure und ihrer Salze Bleizitrat, $(C_6H_5O_7)_2Pb_3 + H_2O$, löslich in HNO_3, in NH_3 und in Alkalizitraten. 5. Man erwärmt mit konz. H_2SO_4, wobei die in Bezug auf Eisenchloridreaktion der Acetessigsäure gleichende Säure $CO{<}^{CH_2COOH}_{CH_2COOH}$, d. h. Acetondikarbonsäure entsteht. Verdünnt man diese vorsichtig mit Wasser, macht alkalisch und setzt einen Tropfen frisch bereitete Lösung von Nitroprussidnatrium zu, so entsteht intensive Rotfärbung, welche auf Zusatz von Essigsäure ins Violette umschlägt. Nach dieser Methode ist noch 1 mg Säure nachweisbar. 6. Erhitzt man im zugeschmolzenen Rohre Z. mit einem Ueberschuss von 10% NH_3-Lösung 6 Stunden lang auf 120°, so entsteht Zitrazinsäure oder Dioxyisonikotinsäure, $C_6H_5NO_4$, welche, in offener breiter Schale dem Lichte ausgesetzt, tief dunkelblau wird. Bei quantitativer Bestimmung der Z. in Organen und animalischen Flüssigkeiten empfiehlt es sich, die Methode von A. Scheibe zu Grunde zu legen, über die ich auf Thierfelder verweise. Die Milch enthält nach Dieudonné im Liter 1,22—2,08 g Z.; beim Kochen geht ein Teil davon in das unlösliche Trikalciumzitrat über.

Lit. Die älteren Arbeiten siehe bei Ed. Frhr. v. Vietinghoff-Scheel, Arch. internat. Ph. **10**, 1902, p. 145. — M. Bucket, Rép. de Pharm. **48**, 1892, p. 246 (Nachw. von Blei in Z.). — Th. Pusch, Pharm. Ztg. 1892, p. 448 (über dasselbe). — O. Schober, Ebenda 1893, p. 165 (über dasselbe). — A. E. Wright, Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1893, p. 434 (W. bespricht eingehend alle Methoden, welche die Blutgerinnung aufheben, darunter auch den Zusatz von Natriumzitrat). — G. Paris, Ebenda 1901, p. 282 (Nachw. der Weinsäure in Z.). — H. Korn-

gewonnen, dass man Verbindungen derselben in ätherischen Oelen aufgefunden hat. Ich habe daher diese Substanzen durch Kleist prüfen lassen. Auf Frösche wirkt anthranilsaures Natrium central lähmend; Warmblüter dagegen vermögen bedeutende Mengen desselben innerlich, ja selbst subkutan zu ertragen. Kleist selbst nahm im Laufe zweier Stunden 2 g des Salzes ein; er begann zu schwitzen, bekam Speichelfluss und Unbehagen im Unterleib, blieb im übrigen aber normal. Bei einem Hund von 8 kg trat nach 5 g des Salzes, welche unter die Haut gespritzt worden waren, Diarrhöe und Appetitlosigkeit ein; nach 2 Tagen war das Befinden wieder normal. Der Harn zeigte bei Kleist und beim Hunde starke blaue Fluorescenz und wirkte auf Kupferlösung reduzierend. Die Substanz fand sich im Harn unverändert wieder und bedingte die Fluorescenz. Neben der Substanz enthielt der Harn Kleists und des Hundes Zucker, der Harn von analog behandelten Kaninchen aber nicht. Der **Anthranilsäuremethylester,** $C_6H_4<^{NH_2\,[1]}_{COOCH_3\,[2]}$, bildet einen Bestandteil des Orangenblütenöles oder Neroliöles und spielt beim Zustandekommen des Orangenblütenaromas eine wichtige Rolle. Die Wirkung der Acetylverbindung des Anthranilsäuremethylesters auf Frösche $C_6H_4<^{NH.COCH_3\,[1]}_{COOCH_3\,[2]}$ fand Kleist der der Anthranilsäure ähnlich. Nach wenigen unkoordinierten Bewegungen trat centrale Lähmung ein, welche selbst durch Strychnin nicht aufgehoben werden konnte. Aus dem Harn der Frösche und Warmblüter konnte die Substanz nicht unverändert wieder gewonnen werden, vielmehr war das Acetyl abgespalten, so dass freier Anthranilsäuremethylester im Harn enthalten war. Dosen von 1 g wurden vom Hund und vom Kaninchen ohne Schaden ertragen. Der **Methylanthranilsäuremethylester,** $C_6H_4<^{NH.CH_3\,[1]}_{COOCH_3\,[2]}$, findet sich im Mandarinenöl und im Rautenöl und hat einen durchdringenden aromatischen Geruch. Seine Lösungen schillern prachtvoll blau. Er bildet mit Säuren Salze. Er wirkt auf Frösche lähmend wie die vorigen Substanzen, auf Warmblüter aber überhaupt nicht ein, nur dass bei der Ausscheidung durch die Luftwege diese bei Kaninchen und Hund gereizt werden. Die Hauptmenge verlässt den Körper mit dem Harn in unverändertem Zustande. Auf Mikroben wirkt der Ester abtötend ein. Die **Acetylverbindung des Methylanthranilsäuremethylesters,** $C_6H_4<^{NCH_3.COCH_3\,[1]}_{COOCH_3\,[2]}$, riecht noch bei grosser Verdünnung aromatisch, an Orangeblüten erinnernd. Die Substanz bildet Krystalle, die sich durch Ueberhitzen in eine nicht fluorescierende Flüssigkeit verwandeln und auch nach dem Abkühlen flüssig bleiben. Auch diese Substanz wirkt auf Frösche lähmend und zwar intensiver als die vorigen Substanzen. Beim Hunde brachten selbst 3 g keine Wirkung hervor; bei Kaninchen und Meerschweinchen war dagegen eine central lähmende Wirkung nicht zu verkennen. Die Substanz wurde bei allen vier Tierarten im Organismus gespalten und erschien ohne Acetylgruppe im Harn.

Lit. Hans Kleist, Beiträge zur Kenntnis des pharmak. u. physiol.-chem. Verhaltens einiger flüchtigen Stoffe. Diss. Rostock 1903; Bericht vom Schimmel & Comp. April 1903, p. 113.

4. Unter dem Namen **Anästhesin** kommt der **Aethylester der Paraaminobenzoesäure,** $C_6H_4<^{NH_2\,[1]}_{COOC_2H_5\,[4]}$, zu Zwecken lokaler Anästhesie in den Handel. Wie ich schon eine Reihe von Jahren vor Einführung des Mittels in den Arzneischatz auf Wunsch des Entdeckers, Dr. Ritsert, feststellte, besitzt das Anästhesin, abgesehen von der Lähmung der peripheren Enden der sensibeln Nerven, kaum irgend welche toxischen Wirkungen. Das ungiftige, aber sauer reagierende paraphenolsulfosaure Salz desselben wird als **Subkutin** bezeichnet.

Lit. Kobert, Binz, v. Noorden, B. kl. W. 1902, Nr. 17. — Spiess, M. m. W. 1902, Nr. 39. — Hartmann, Ther. d. Gegenw. 1902, Nr. 10. — Kennel, B. Bl. W. 1902, Nr. 52. — Henius, Ther. d. Gegenw. 1903, Nr. 1. — Becker, M. m. W. 1903, Nr. 20. — Pollatschek, Ther. d. Gegenw. 1903, Nr. 9. — A. Ammelburg, Ber. d. pharm. Ges. 1904, p. 20 (Nachw. mittels der Diazoreaktion). — Bernh. Merk, Pharm. Ztg. 1904, Nr. 29, p. 211 (Nachw. von Anästhesin im Kokain).

5. Mit dem Patentnamen **Saccharin** bezeichnet man das in Wasser schwer lösliche **Orthosulfaminbenzoesäureanhydrid,** $C_6H_4\left\{\begin{matrix}CO\\SO_2\end{matrix}\right\}NH$, und als **Saccharinum solubile** das in Wasser leicht lösliche **Natriumsalz der Sulfaminbenzoesäure.** Beide finden als Süssstoff Verwendung, da sie 300mal süsser als Zucker schmecken. Naturgemäss kommen für gewöhnlich nur sehr kleine Mengen zur Verwendung, welche nicht toxisch wirken. Nach Salkowski, Berlioz und nach Nencki wird auch die Verdauung und Resorption der Nahrungsmittel davon nicht gestört, nach Bornstein und anderen aber wohl. Auch die Arbeitsleistung soll nach letztgenanntem Autor herabgesetzt werden. Einem Mittelhunde konnten binnen 10 Tagen 37 g ohne sichtbaren Schaden gegeben werden; einzelne Menschen haben bis 5 g auf einmal genommen, ohne krank zu werden. Ein im Jahre 1902 in der Nähe von Prag vorgekommener Fall, wobei sämtliche Mitglieder einer Familie nach übermässigem Saccharingenuss erkrankten und ein Mädchen starb, wird mir nur unter der Annahme verständlich, dass es sich bei diesem Präparat um starke Verunreinigung mit giftigeren Stoffen gehandelt hat. Seit bei uns das Saccharin unter ein besonderes Saccharingesetz gestellt ist, ist etwas Derartiges kaum noch denkbar. Die früher oft in den käuflichen Präparaten vorkommende Paraverbindung ist weniger süss, aber ebenfalls harmlos. Der Harn schmeckt nach Saccharingebrauch süss, obwohl die Hauptmenge des Mittels in eine nicht süsse Substanz umgewandelt wird. — Das als Saccharinersatz empfohlene **Dulcin** oder **Sukrol** ist Paraphenetolkarbamid. Ich fand es im Gegensatz zu Aldehoff relativ ungiftig. Ueber Phenetol wird weiter unten gesprochen werden.

Lit. E. Salkowski, Virch. Arch. Bd. **105**, 1886, p. 46 u. Bd. **120**, 1890, p. 325. — Paschkis, W. m. W. 1890, Nr. 9—10. — Gutachten der wissensch. Dep. f. d. Medizinalwesen vom 29. Juni 1898; Apoth.-Ztg. 1899, p. 494. — Nencki, Ebenda 1899, p. 766. — Berlioz, Ebenda 1900, p. 342. — K. Bronstein, Z. f. kl. M. Bd. **40**, 1900, p. 208.

Ueber Dulcin: Berlinerblau, Ther. Mh. 1893, p. 27. — Kobert, Inn. Cbl. 1894, p. 353. — Aldehoff, Ther. Mh. 1894, p. 71.

6. **Phenol** und **Kresole** lassen sich für die Besprechung zusammenfassen, da in der rohen Karbolsäure beide enthalten sind. Die Zu-

Blausäure, Bittermandelöl und Glukose. Dieses Bittermandelöl ist mit Benzaldehyd identisch; es verbindet sich wie alle Aldehyde mit Blausäure und daher finden wir im Bittermandelwasser, Aqua Amygdalarum amararum der Apotheke, und im Kirschwasser neben Benzaldehyd und Blausäure nach Fileti auch die Verbindung $C_6H_5CH(OH)CN$, welche als Benzaldehydcyanhydrin oder Mandelsäurenitril oder Phenyloxyacetonitril bezeichnet werden kann. Das blausäurefreie Bittermandelöl wird von verschiedenen Autoren als ungiftig erklärt, da Cohn ohne Schaden einem Hunde innerlich täglich 10 g geben konnte. Subkutan kann ich dies nur für kleine Dosen zugeben. Nach grösseren sah ich bei Fröschen und Kaninchen Krämpfe auftreten; der Harn enthielt bei Warmblütern eine stark reduzierende Substanz, während der Benzaldehyd wie die aromatischen Aldehyde überhaupt auf Fehlingsche Lösung ohne Einwirkung sind. Es handelt sich offenbar um eine gepaarte Glykuronsäure, daneben fand Cohn bei Hunden Benzamid und bei Kaninchen Hippursäure. Schüttelt man 1%ige Blutlösung mit Benzaldehyd, so tritt schwache Methämoglobinbildung auf. Im Handel ist oft schon statt Bittermandelöl das ähnlich riechende, aber viel giftigere Nitrobenzol abgegeben worden, welches wir als Blutgift kennen lernen werden.

Nachw. Aus Organen und tierischen Flüssigkeiten würde der Benzaldehyd abzudestillieren, das Destillat als Aldehyd zu charakterisieren und dann in Benzoesäure umzuwandeln sein.

Lit. Fileti, Gazz. chim. ital. 8, 1878, p. 446. — Rud. Cohn, Z. f. physiol. Ch. Bd. **14**, 1889, p. 203.

2. Das **Benzamid,** $C_6H_5CONH_2$, welches Nencki früher für unwirksam erklärt hatte, hat durch Nebelthau eine grosse theoretische Bedeutung für die Pharmakologie erhalten. Dieser Autor stellte nämlich fest, dass nicht nur das Benzamid, sondern auch andere zum Vergleich damit geprüften **aromatischen Säureamide** bei Kaltblütern, Vögeln, Kaninchen und Katzen in Dosen von 1 g pro kg Tier per os gereicht eine rein narkotische Wirkung entfalten. Auch bei Hunden gelang es Nebelthau, durch Injektion des Benzamids in das Rektum oder ins Blut eine tiefe, wenn auch nicht anhaltende Narkose herbeizuführen. Das schon von Köhne untersuchte **Dibenzamid,** $(C_6H_5CO)_2NH$, wirkte wie das einfache Amid. Nach Einführung der Methyl- bezw. Aethylgruppe an Stelle eines der beiden H-Atome der Amidgruppe trat die narkotische Wirkung des Benzamids zurück und statt dessen stellte sich ein der Wirkung des Ammoniaks oder des Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex ein. Harrass, welcher unter Kionka die Angaben Nebelthaus nachprüfte, konnte ebenfalls durch verschiedene aromatische Säureamide an Kaltblütern Narkose herbeiführen. Er fand diese Wirkung an Warm- und Kaltblütern aber auch bei Valeramid, Valeräthylamid, Valerdiäthylamid, Valerdimethylamid, Valermenthylamid, während er im Gegensatz zu Hans Meyer sie beim Milchsäureamid am Kaninchen nicht wahrnehmen konnte. Ebensowenig konnte er sie an Warmblütern für die Amide aller aromatischen Säuren bestätigen, sondern nur für das **Zimtsäureamid.** Da vergleichende Versuche mit dem in allerdings viel kleineren Dosen arzneilich von Landerer empfohlenen zimtsauren Natrium (**Natrium**

cinnamylicum, Hetol) ebenfalls narkotische Wirkung erkennen liessen, kommt Harrass zu dem Schlusse, dass weder die Klasse der aromatischen Säuren als solche noch das Amidradikal als solches für die narkotische Wirkung an Warmblütern von prinzipieller Bedeutung ist. Von den Amiden der an sich schon central lähmenden Baldriansäure wirkte das als Valyl therapeutisch verwendete Valerdiäthylamid am stärksten narkotisch. — Zum Schluss seien hier noch folgende mit der Benzoesäure im Zusammenhang stehende stickstoffhaltige Substanzen erwähnt. Durch Mischen von Benzaldehyd mit NH_3 entsteht nach der Formel

$$\underset{\text{Benzaldehyd}}{3\,C_6H_5COH} + \underset{\text{Ammoniak}}{2\,HH_3} = \underset{\text{Hydrobenzamid}}{(C_6H_5CH)_3N_2} + \underset{\text{Wasser}}{3\,H_2O}$$

Hydrobenzamid. Beim Erhitzen wandelt sich dieses unter innerer doppelter Bindung in das isomere **Amarin** um. Das Hydrobenzamid ist keine Base, obwohl es beim Kochen mit Wasser wieder Ammoniak und Benzaldehyd liefert. Das Amarin ist dagegen eine starke Base. Es lässt sich direkt erzeugen, wenn man NH_3 in alkoholische Benzaldehydlösung einleitet. Beim Destillieren entsteht sowohl aus Hydrobenzamid als aus Amarin das um 2 H ärmere **Lophin,** $C_{21}H_{16}N_2$. Die Struktur der drei Substanzen zeigen die folgenden Schemata:

$$\begin{matrix} C_6H_5.CH:N\diagdown \\ \qquad\qquad >CH.C_6H_5 \\ C_6H_5.CH:N\diagup \end{matrix}$$

Hydrobenzamid.

$$\begin{matrix} C_6H_5.C.NH\diagdown \\ \| \qquad\qquad >CH.C_6H_5 \\ C_6H_5.C.NH\diagup \end{matrix}$$

Amarin.

$$\begin{matrix} C_6H_5.C.NH\diagdown \\ \| \qquad\qquad >C.C_6H_5 \\ C_6H_5.C.N\;/\!/ \end{matrix}$$

Lophin.

Keine der drei Substanzen wirkt auch nur spurweise narkotisch. Das Hydrobenzamid und das Lophin sind ungiftig. Das Amarin dagegen ist für Warmblüter ein starkes Protoplasmagift und Krampfgift. Das Hydrobenzamid verwandelt sich im Organismus vor der Ausscheidung in Benzoesäure und Paraoxybenzoesäure; Amarin geht unverändert im Harn weg. Chemisch interessant ist, dass das ungiftige Lophin beim Schütteln mit alkoholischer Kalilauge im Dunkeln wie Phosphor leuchtet.

Lit. M. Nencki, Arch. exp. P. Bd. 1, 1873, p. 420. — Bacchetti, citiert bei Husemann, ebenda Bd. 8, 1878, p. 116 (Amarin wirkt pikrotoxinartig). — Rich. Friedländer, Ueber das salzsaure Amarin. Diss. Berlin 1890 (Am. ist ein Hirnkrampfgift, erniedrigt aber den Blutdruck). — Gibbs & Reichert, Arch. An. u. Phys. Jg. 1892, Suppl. (Wirk. der aromatischen Amide). — K. Bülow, Pflüg. Arch. Bd. 57, 1894, p. 93 (Lophin ist ungiftig). — Modica, Annali di Chim. med. 1894, Nov., p. 257 (über Hydrobenzamid u. Amarin). — Fr. Köhne, Ueber das Verhalten einiger Säureimide im tierischen Organismus. Diss. Rostock 1894. — F. Foderà, Arch. di Farmacol. 1894, fasc. 14 (das Karboxyl der Fettsäuren macht diese zu cerebralen Lähmungsmitteln). — Eberh. Nebelthau, Arch. exp. P. Bd. 36, 1895, p. 451. — Hans Meyer, Ebenda Bd. 42, 1899, p. 109 (Theorie der Narkose). — P. Harrass, Arch. internat. Ph. 11, 1903, p. 431.

3. Unter dem Namen **Anthranilsäure** versteht man die **Orthoaminobenzoesäure,** $C_6H_4 <^{NH_2\,[1]}_{COOH\,[2]}$. Da sie durch Schmelzen von Indigo mit Kalihydrat gewonnen werden kann, hat sie theoretisches Interesse. Neuerdings hat sie aber auch praktisches Interesse dadurch

netzen der Hände und Inhalation (des Spraynebels) sind früher Vergiftungen chronischer Art von Chirurgen zu stande gekommen. — Während die im Organismus entstehenden Phenole im Harn als gepaarte Schwefelsäuren erscheinen, tritt die in toxischen Dosen eingeführte Karb. teils als gepaarte Schwefelsäure (Baumann), teils als gepaarte Glykuronsäure (Schmiedeberg), sowie endlich unter Umständen auch ungepaart im Harn auf. Ein weiterer Teil wird ungepaart durch die Lunge ausgeschieden, wie Langerhans gefunden und L. Wacholz bestätigt hat, und kann in den Luftwegen Entzündungen veranlassen.

Fig. 10.



An Ergotismus gangraenosus erinnerndes Absterben der Endphalangen eines Fingers nach 24stünd. Verbande mit 3%iger Karb.

Dos. let. Bei Einführung in Wundhöhlen kann schon 1 g rasch töten; bei innerlicher Darreichung liegt die Dosis entsprechend höher. Bei 6,3 g innerlich in 2,5%iger Lösung kam dank sofortiger Kunsthilfe ein Patient noch durch, während eine 24jährige Selbstmörderin an 1,5 g, in Form einer 3%igen Lösung getrunken, binnen kurzer Zeit starb. Zwei Kinder, welche je einen Esslöffel voll Acidum carbolicum liquefactum innerlich erhalten hatten und bei denen nach 10 Minuten der Magen ausgewaschen wurde, sind zwar ebenfalls mit dem Leben davongekommen; jedoch darf man auf so abnorm günstigen Verlauf für gewöhnlich nicht rechnen. Lewin setzt die letale Dose auf 8,5 bis 60,0 g an.

Sympt. 2—3%ige Lösungen machen auf der äusseren Haut bei kurzdauerndem Kontakt, also z. B. beim Waschen damit nur vorübergehende Runzelung und bei nicht daran Gewöhnten Brennen, Ameisenkriechen, Abstumpfung der Sensibilität und Schweisssekretion. Viel ernster können dagegen die Folgen sein, wenn man einen Finger oder eine Zehe mit 3%iger Karb. straff verbindet. Hier wirkt das Gift stundenlang, tötet die Haut ab, bringt das Blut in den Gefässen zur Gerinnung und das Endergebnis ist Nekrose der Endphalangen in Form von trockenem Brand wie beim Mutterkornbrand (siehe Fig. 10). Dieser traurige Ausgang ist gerade im vorletzten und letzten Jahrzehnt etwa 50mal beobachtet worden. Er ist selbst nach Verbänden mit nur 2%iger Lösung bisweilen eingetreten. Dass durch Acidum carb. liquefactum schon bei ganz kurzdauernder Berührung die Haut zunächst weiss verfärbt und später abgestossen wird, ist leicht verständlich. Fast jeder junge Mediziner hat dies früher einmal an sich selbst erlebt. In 2 von Lucas & Lane beobachteten Fällen kam es nach Karbolumschlägen zu Koma und Zuckungen; nach Karboleinreibungen ist sogar tödlicher Ausgang beobachtet worden. Auf Schleimhäuten verursacht die Karb. schon in 1%iger Lösung Brennen; in konzentrierterer Form färbt sie das Epithel milchweiss und ruft Schorfbildung hervor. Selbst die Dämpfe der Karb. reizen die Schleimhäute der Respirationsorgane und der Augen, ja sie können an den Augen Leukombildung veranlassen. Bei Ausscheidung des Phenols durch die Respirationsorgane kann es zu Bronchitis, Tracheitis, Laryngitis und Broncho-

pneumonie kommen. Innerlich genommen veranlasst die Karb. schon in verdünnten Lösungen Brennen im Munde und Halse, Uebelkeit, widerlichen Geschmack, Erbrechen. Aber es kann auch ohne Erbrechen sofort zu Schwindel, Ohrensausen, Blasswerden, Ohnmacht und Aussetzen der Atmung und des Pulses kommen. Nach Ausspülen der Brust- oder Bauchhöhle oder des Uterus mit Karb. ist plötzliches Kollabieren die Regel. Stirbt der Mensch nicht in den ersten Minuten, so kann der Kollaps vorübergehen. Es kann dann zu Delirien und Aufregungserscheinungen kommen, welche mit Eingenommensein des Kopfes, Schwindel, Mattigkeit, Ohrensausen, Pupillenverengerung und profusen Schweissen abwechseln. Die Temperatur kann unregelmässig nach oben und unten schwanken. Die Reflexe können völlig erloschen, die Atmung schnarchend, die Pupillen erweitert sein. — Chirurgen, welche monate- und jahrelang mit Karb. verbinden und diese einatmen, indem sie im Karbolspray operieren, kommen heutzutage nicht mehr vor. Aber noch vor 20 Jahren gab es Hunderte solcher. Czerny machte daher 1882 darauf aufmerksam, dass gewissenhafte Operateure bei diesem Regime unrettbar dem sogen. Karbolmarasmus verfallen müssen, der unter Brechreiz, Kopfschmerz, Hustenreiz, Appetitlosigkeit, Mattigkeit, schweren Ernährungsstörungen, Hautausschlägen und chronischer Nephritis zum Tode führt. Falkson wies nach, dass er nach 2½stündiger Assistenz bei 2%igem Karboldampfspray binnen 24 Stunden 2,06 g Phenol im Harn ausschied, welche Dosis die damalige Maximaldose der Pharmakopöe fast 14mal übersteigt. Es ist klar, dass solche Assistenz zum sicheren Verderben durch Phenolismus chronicus führt. Es ist mehr als wahrscheinlich, dass einige Chirurgen wirklich daran gestorben sind.

Diagn. Der Pat. riecht nach Karb. Sein Harn, frisch hellgelb oder auch blutig oder braunrot, wird an der Luft schwarzgrün und giebt auf Chlorbaryumzusatz keinen Niederschlag von Baryumsulfat, wie dies der normale Harn thut, da alle disponibeln Sulfate des Organismus verbraucht sind, um Phenolätherschwefelsäure zu bilden. Der Harn kann ferner etwas Eiweiss, sowie Cylinder (hyaline, zum Teil verfettete und mit Blutkörperchenresten besetzte) enthalten. Kocht man den Harn mit Salzsäure, so zerfallen die gepaarten Säuren und man bekommt nun mit Chlorbaryum einen voluminösen weissen Niederschlag von Baryumsulfat. Das beim Erhitzen freigewordene Phenol kann man abdestillieren und nach den unten folgenden Angaben nachweisen und bestimmen. Hat der Pat. erbrochen, oder hat man ihm den Magen ausgewaschen, so gelingt gleichfalls der Nachw. meist schon mit der Nase. Ist die Karb. äusserlich appliziert, so erkennt man leicht die oben beschriebenen charakteristischen Veränderungen.

Sekt. Falls die Applikation in eine Wunde oder Körperhöhle erfolgt war, kann der Befund negativ sein. Falls das Gift in den Magen gebracht worden war und akut tödlich gewirkt hatte, zeigt die Magenschleimhaut mindestens an einzelnen Stellen lederartige Härtung, daneben Nekrosen und hämorrhagische Entzündung. Im Mund und Rachen finden sich, falls konzentrierte Karb. eingeführt worden war, mindestens einzelne Stellen weisslich verfärbt. In einem von E. Langerhans beschriebenen Falle von Selbstmord durch konzentrierte Karb.

sammensetzung des als **Acidum carbolicum crudum** bezeichneten Desinfektionsmittels des Arzneibuches hat im Laufe der Zeit sehr gewechselt, indem die Menge des Phenols darin immer mehr abgenommen, die der Kresole aber zugenommen hat.

Vork. Das Phenol, C_6H_5OH, findet sich in kleinen Mengen unter den Fäulnis- und Zersetzungsprodukten des Eiweiss und daher auch im Harn, hier aber in gepaartem Zustande als Salz der Phenylschwefelsäure, die auch Phenolätherschwefelsäure genannt wird. Phenol bildet ferner den Hauptbestandteil des zwischen 170° und 230° C. destillierenden Teiles des Steinkohlenteeres. Im reinen Zustand bildet es weisse, sich beim Aufbewahren meist rötende Krystalle, welche bei 40—42° C. schmelzen und sich in 15 Teilen Wasser lösen. Das zu medizinischen Zwecken benutzte Phenol wird als **Acidum carbolicum crystallisatum, reine Karbolsäure,** bezeichnet. Merkwürdigerweise giebt es ausser 1—6%igen wässerigen Lösungen auch eine 90%ige, **Acidum carbolicum liquefactum,** deren Verwechslung mit der 2—3%igen Lösung mehrfach verhängnisvoll gewirkt hat. Die 2%ige Lösung heisst **Karbolwasser.** Von den Methylphenolen, $C_6H_4(OH)(CH_3)$, giebt es naturgemäss ein **Ortho-, Meta-** und **Parakresol.** Alle drei finden sich im schweren Steinkohlen- und Holzteeröl neben Phenol. Neben Phenol entstehen Kresole bei der Fäulnis von Eiweiss, sowie bei der Zerlegung desselben mit schmelzendem Alkali. Sie finden sich daher in freiem Zustande im Darm und in gepaartem im Harn. Der grössere Teil der Phenole in Fäulnisgemischen und im Harne besteht aus Parakresol; im Menschenharn ist ausserdem auch noch Orthokresol enthalten. Das als **Cresolum crudum** bezeichnete Handelspräparat wird jetzt statt roher Karbolsäure abgegeben. In Wasser lösen sich die drei Kresole weniger als das Phenol; sie werden aber löslich durch Kaliseifenzusatz. Solche Präparate sind **Liquor Cresoli saponatus, Lysol, Kreolin, Kresolin, Sapokarbol, Saprol** etc. Als **Trikresol** bezeichnet man ein Gemisch der drei reinen Kresole. Seit kurzem kommen sie auch alle drei einzeln chemisch rein in den Handel.

Aet. und **Stat.** Nachdem Lister in den Jahren 1863—1867 die therapeutische Verwertung der Karbolsäure zu Desinfektions- und Verbandzwecken eingeführt hatte, sind in allen Ländern durch dieselbe gelegentlich Vergiftungen zu stande gekommen, indem teils von den Wunden aus bei chirurgisch Kranken eine zu starke Resorption stattfand (namentlich aus Höhlenwunden), teils wurde durch Verwechslung eine zu Desinfektionszwecken oder zum Wundverband bestimmte Lösung innerlich genommen. Eine Zusammenstellung der Kasuistik bis 1882 habe ich seinerzeit geliefert. Dieselbe umfasst 169 Fälle. Seitdem sind bis 1893 noch sehr viele Fälle hinzugekommen; in England allein kamen von 1891—94 2019 Fälle vor, und seitdem hat nach Harris dies Uebel dort nicht ab-, sondern eher zugenommen. Bei uns jedoch wird die Zahl der Karbolverg. seit 1893 von Jahr zu Jahr kleiner, da nicht nur die Benutzung der K. sehr ab-, sondern auch die Kenntnis ihrer Giftwirkung bei den Aerzten sehr zugenommen hat. Sie wird eben mehr und mehr verdrängt durch die Kresole, welche ich qualitativ zwar für gleichartig, quantitativ aber für viel weniger giftig

wirkend erklären muss. Kunkel und andere Autoren geben dies nicht zu, sondern behaupten, dass namentlich das Parakresol sogar noch giftiger sei als Phenol. Wenn ich im nachstehenden von Karbolsäure reden werde, so meine ich immer Phenol und die Kresole, nur mit der Einschränkung, dass fast ausnahmslos die ältere Kasuistik nur von Karbolsäure redet, während die neuere auch von Kresolvergiftungen (durch Lysol, Kreolin etc.) zu berichten weiss. Merkwürdig ist, dass die Karb. trotz ihres entsetzlichen Geschmackes, der sich durch Verdünnung und Zusätze kaum verbessern lässt, im letzten Jahrzehnt namentlich in England sehr oft zu Selbstmordzwecken benutzt worden ist. Ich entlehne einer amtlichen Zusammenstellung folgende auf England bezüglichen schwerwiegenden Zahlen:

Zufällige Vergiftungen durch	1892	1893	1894	1895	1896	1897
Karbolsäure	33	31	35	34	34	43
andere Gifte	481	566	553	564	585	648
Selbstmorde durch						
Karbolsäure	73	117	167	224	163	176
andere Gifte	228	253	334	356	309	328

Binnen 6 Jahren haben sich also in England 920 Menschen durch Karb. umgebracht. Möchte dieses Gift nicht etwa auch in anderen Ländern in die Mode kommen! Nach einer Statistik des Landes Württemberg, welche Knaus veröffentlicht hat, kamen dort binnen 35 Jahren (1860—1894) auch schon 15 Karbolselbstmorde vor. — Lysolverg. ist bis jetzt 25mal beobachtet; 13 der Fälle starben.

Wirk. Die Karb. wirkt auf Lösungen von Eiweiss und von Leim fällend und hat daher in konzentriertem Zustande auf die Bestandteile des menschlichen Körpers, inbesondere auf Eiweiss und Protoplasmagebilde eine koagulierende und dadurch abtötende Einwirkung; sie wirkt auch selbst bei 20—33facher Verdünnung noch irritativ und nekrotisierend. Sie muss daher, so unrichtig es auch ist, sie als Säure zu bezeichnen, doch als ein Aetzmittel von bedeutender Stärke betrachtet werden. Abgesehen von dieser lokalen Wirkung hat sie auch resorptive Wirkungen, namentlich eine centrale auf Gehirn und Rückenmark, die sich bei Tieren erst als heftige Reizung, dann als Lähmung ausspricht. Bei Menschen tritt meist das Reizungsstadium sehr zurück. Bei chronischer Verg. durch mehrfache Applikation kleinerer Dosen äussern sich die resorptiven Wirkungen auch in Degeneration der Niere und Leber, sowie in Marasmus. Offenbar besitzen eine Anzahl von Menschen eine grosse Toleranz für das Gift; mir wenigstens wird es nur durch diese Annahme erklärlich, dass beim Bekanntwerden der grossen Gefahren, welche die Karbolbehandlung für die Chirurgen bedingt, einige dieser Fachmänner erklären konnten, dass sie trotz langjähriger täglicher intensiver Thätigkeit im Karbolspray niemals etwas von Schädigung der Gesundheit durch die Karbolsäure an sich wahrgenommen hätten. Die Resorption geht von der äusseren Haut, vom Magendarmkanal, von Wunden und von den Respirationsorganen aus gut vor sich. Lediglich durch Be-

menschlichen Körpers anlangt, so führe ich die Ergebnisse der von Bischoff ausgeführten Analysen an, welche sich auf eine durch 15 g Acidum carb. liquef. zu stande gekommene und binnen 15 Minuten letal verlaufene Vergiftung beziehen. Es fanden sich in

242 g	Magen- und Darminhalt . . .	171 mg Phenol
112 g	Blut	26 „ „
1480 g	Leber	637 „ „
322 g	Niere	203 „ „
508 g	Herzmuskel	187 „ „
1445 g	Gehirn	314 „ „
420 g	Glutäalmuskeln	Spuren „
12,5 g	Urin	1 mg „

Die Menge des gesamten Parakresols im normalen 24stündigen Menschenharn beträgt nach Saillet nur 6 mg, steigt aber rasch beim Einnehmen, z. B. von Kreosot. Mit der Bestimmung der Gesamtphenole im Harn bei verschiedenen Krankheiten hat sich namentlich Strasser beschäftigt. Er fand auch ohne Einnahme von Arzneien Vermehrung der Gesamtphenole bei akuten Infektionskrankheiten, wie z. B. bei Typhus in der ersten und zweiten Woche, bei Pleuropneumonie und bei croupöser Pneumonie im Lösungsstadium, ferner in allen Fällen von lokalen Eiterungen und Jauchungen, z. B. bei Pyopneumothorax, Bronchitis putrida, Lungengangrän und Peritonitis, endlich bei Diabetes mellitus. Normale Mengen von Phenolen fand Strasser bei Cystitis, Leukämie und bei Typhus 8 Tage nach der Entfieberung. Abnorm geringe Mengen von Phenolen fanden sich bei chronischer Anämie, bei Typhus während der Entfieberung, bei Ileus, bei akuter Phosphorvergiftung und bei hypertrophischer Lebercirrhose.

Lit. Die älteren Berichte über Karbolverg. bis 1882 habe ich zusammengestellt in Schm. Jb. Bd. **193**, 1882, p. 117 und Bd. **194**, 1882, p. 3. Wertvolle Kasuistik findet sich auch bei Schuchardt in Maschkas Handb. Endlich verweise ich auf Eulenb. Realenc. dritte Aufl. Bd. **4**, p. 240, Bd. **9**, p. 240 u. Bd. **19**, p. 641. — Lemaire, De l'acide phénique. Paris 1864. — Déclat, Traité de l'acide phénique. Paris 1874. — W. Buchholtz, Ueber die Einwirkung der Phenolsäure auf einige Gärungsprozesse. Diss. Dorpat 1866. — Th. Husemann (& Ummethun), Deutsche Klinik 1870 u. 1871; Neues Jahrb. d. Pharm. **36**, 1871, p. 129 (Zuckerkalk als Antidot). — E. Salkowski, Pflüg. Arch. Bd. **5**, 1872, p. 335 u. Med. Cbl. 1876, p. 818. — Hoppe-Seyler, Ebenda Bd. **5**, p. 470. — E. Baumann, Pflüg. Arch. Bd. **12**, 1876, p. 69 u. Bd. **13**, 1876, p. 285; Z. f. physiol. Ch. Bd. **2**, 1878, p. 235 u. 350, Bd. **3**, 1879, p. 149, 156 u. 250, Bd. **6**, 1882, p. 183, Bd. **10**, 1886, p. 123. — (Baumann &) Stolnikow, Ebenda Bd. **8**, 1884, p. 281 (gepaarte Säure ist ungiftig). — Baumann & Brieger, Chem. Ber. Jg. **12**, 1879, p. 804. — E. Sonnenburg, D. Z. f. Chir. Bd. **9**, 1875, p. 356 (Na_2SO_4 als Antidot). — Cerna, Philad. med. Times 1879, p. 592 (Tierversuche über Na_2SO_4 als Antidot). — Cafrawy, Étude exp. sur l'antagonisme du phenol et du sulfate de soude. Thèse de Paris 1881. — Schaffer, J. f. prakt. Ch. [N. F.] Bd. **18**, 1878, p. 282 (Best. im Harn). — Tauber, Z. f. physiol. Ch. Bd. **2**, 1878, p. 366 (über dasselbe). — Auerbach, Virch. Arch. Bd. **77**, 1879, p. 226 (über dasselbe). — Falkson, D. Z. f. Chir. Bd. **13**, 1880, p. 380 u. Arch. f. kl. Chir. Bd. **26**, 1881, p. 204. — Prätorius, B. kl. W. 1879, Nr. 15 (2stündige Ohnmacht nach 0,5%igem Karbolklystier). — Brieger, Z. f. physiol. Ch. Bd. **4**, 1880, p. 204. — Gies, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 401 (Wirk. auf Tiere). — Schmiedeberg, Ebenda Bd. **14**, 1881, p. 306 (Phenolglykuronsäure). — Friedberg, Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 132 (Kasuistik). — Müller, Ebenda Bd. **85**, 1881, p. 244 (Schädigung der Chirurgen). — Czerny, D. m. W. 1882, Nr. 6 (über dasselbe). — Küster, Arch. f. kl. Chir. Bd. **23**, 1880, p. 117 (über dasselbe). — N. J. de la Croix, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 175 (Wirk. auf Mikroben). — R. Koch, Mitt. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **1**, 1881, p. 242 (über dasselbe). — Bischoff, Chem. Ber. Jg. **16**, 1883, p. 1341 (Best. in der Leiche). — Wold. Jacobson, Beitrag zum Nachw. des Phenols im Tierkörper. Diss. Dorpat 1885. — Meili, Vergl. Versuche über die Giftigkeit der Phenole. Diss. Bern 1891 (bei subkutaner Einspritzung an Kaninchen ist Metakresol am ungiftigsten, dann folgt Phenol, dann Orthokresol und am giftigsten ist Parakresol). — Krukenberg, Z. f. Geburtsh. Bd. **21**, 1891, p. 167 (Hämoglobinurie nach intrauteriner Karbolanwendung). —

Al. Frankenburger, Ueber Karbolgangrän. Diss. Erlangen 1891. — Rumpf, Z. f. physiol. Ch. Bd. **16**, 1892, p. 220 (quant. Best. der Phenole des Harns). — A. Kossler & E. Penny, Ebenda Bd. **17**, 1892, p. 117 (massanalyt. Best. der Phenole des Harns). — F. Reich, Ther. Mh. 1892, Dez. (20 g Lysol äusserlich machten Hautnekrose, Bewusstlosigkeit, allgem. Krämpfe, Albuminurie). — Saillet, Bullet. gén. de thér. 1892, Nr. 8. — Main & Gaillard, Ebenda Nr. 10 (Bestätigung Saillets). — E. Gordon, Med. News 1893, sept. (6,3 g Phenol innerlich überstanden). — E. Langerhans, D. m. W. 1893, Nr. 12 u. Nr. 38 (konz. Phenol machte nicht Schluckpneumonie, sondern Ausscheidungspneumonie u. hämorrhagische Nephritis). — Friedeberg, Inn. Cbl. 1894, p. 185 (25 g Karb. als Klystier überstanden; Lysolverg. mit Lit.). — Tauber, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 197 (Sulfite als Antidote, Sulfate nutzlos). — Osc. Silbermann, D. m. W. 1895, Nr. 41 (2 Fälle von Karbolgangrän; im Blute geschrumpfte rote Blutkörperchen). — A. Strasser, Z. f. kl. M. Bd. **24**, 1894, H. 5—6. — L. Wachholz, D. m. W. 1895, Nr. 9 (Ausscheidung durch die Lunge). — R. C. Lucas & W. A. Lane, Lancet 1895, 1 june. — Harris, Lancet 1896, 28 nov. (engl. Statistik). — Cöster, Vj. f. ger. Med. Bd. **11**, 1896, p. 303 (Kindsmord durch Karb.; Blutveränderungen). — Leusser, M. m. W. 1896, p. 338 (3 Fälle von Karbolgangrän). — Schütz, Vergl. Versuche über die Giftwirkung der Kresole. Diss. Halle 1896 (0,75 g Metakresol ist für 1 kg Meerschweinchen noch nicht tödlich, 0,3 g Phenol aber wohl). — Heffter, Grössere Zusammenstellung über Phenolverg. in Schm. Jb. Bd. **257**, 1898, p. 195 u. **278**, 1902, p. 14. — Ad. Lesser, Vj. f. ger. Med. Bd. **14—16**, 1897—1898 (Verteilung von Giften im Körper; in einem Falle wurden im Harn 8% Phenole gefunden). — M. Kamm, Ther. Mh. 1898, p. 169 (1 Theelöffel reine Karb. innerlich von einem Kind überstanden). — Derselbe, Ebenda p. 300 (Karbolgangrän). — Drews, Ebenda p. 524 (3 Fälle von Karbolgangrän). — C. Steinmetz, Arch. f. öff. Gespfl. in Elsass-Lothr. Bd. **18**, 1898, H. 2 (Karbolgangrän). — Havemann, Ther. Mh. 1898, p. 581 (Karbolgangrän). — Fr. Rosenberger, Ursachen der Karbolgangrän. Diss. Würzburg 1901. — O. Nasse, Pflüg. Arch. Bd. **83**, 1901, p. 361. — Sheldon, Med. Rec. 1902, Nr. 4 (wiederholte Karbolgangrän). — Edelmann, Pester med. chir. Presse 1902, p. 341 u. 369 (Tod eines Säuglings durch Einreiben mit 2%igem Karbolöl). — Haug, Aerztl. Sachv.-Ztg. 1903, Nr. 20 (Verätzung des Gehörganges u. Trommelfells durch starke Karb.). — Hoppe-Seyler-Thierfelder, p. 218. — Kunkel, Handb. d. Tox. S. 533—537.

Lysol. A. Haberda, W. kl. W. 1895, Nr. 16 u. 17 (Mord durch Lysol). — G. Burgl, M. m. W. 1901, Nr. 39, p. 1524 (Tabelle über 20 Fälle). — K. Assfalg, Ther. Mh. 1901, Nr. 1 (der Handverkauf ist zu verbieten). — K. Liepelt, B. kl. W. 1903, Nr. 25, p. 567 (4 Fälle, welche durch Magenauswaschung gerettet wurden). — Fritz Hammer, M. m. W. 1903, Nr. 21 (Verg. bei Ausspülung der Geburtswege; Wirk. auf Mäuse). — Schwarz, Prager m. W. 1903, Nr. 27 (lebensgefährliche Verg. durch einen Schluck Lysol, Rettung durch Magenauswaschung). — Franz Nagelschmidt, Ther. Mh. 1903, p. 83 (die letalen Dosen pro kg Kan. sind 0,26—0,55 Phenol, 2,45 Lysol, 5,1 Lysoform subkutan und 7,0 intern). — Br. Galli Valerio, Ebenda p. 452 (Lysoform ist recht wenig giftig für Kan.). — Osk. & Rud. Adler, Z. f. physiol. Ch. Bd. **41**, 1904, p. 59 (Blut färbt sich mit allen drei Kresolen rotbraun). — Fr. Fries, M. m. W. 1904, p. 709 (Lysolnephritis).

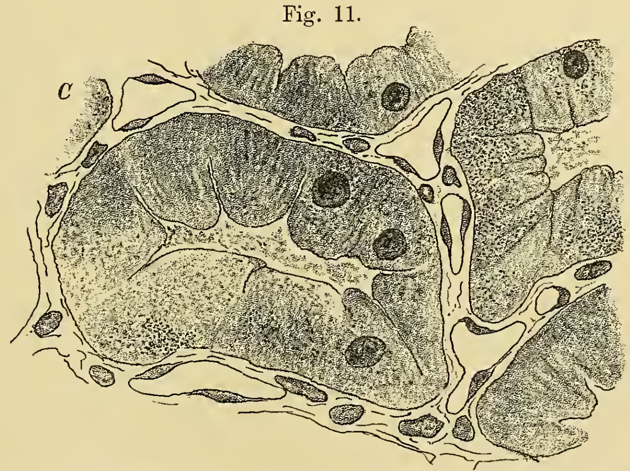
Chinon. S. Cohn, Ueber das Verhalten des Chinons im tierischen Organismus. Diss. Königsberg 1893.

Abb. Lesser, Atlas, Taf. 1, 2, 5.

7. Von den **Dioxybenzolen**, $C_6H_4(OH)_2$, kommen alle drei in Betracht. Die Orthoverbindung ist das **Brenzkatechin.** Es hat seinen Namen davon, dass es sich unter den Produkten der trockenen Destillation des Katechu findet. Es entsteht im Organismus der Pflanzenfresser aus der im Pflanzenreich verbreiteten Protokatechusäure und tritt gepaart zu Brenzkatechinschwefelsäure im Harn auf. Bei rein animalisch ernährten Tieren fehlt dieser Harnbestandteil; im Menschenharn ist er meist vorhanden, aber nur in recht geringen Mengen. Im Pferdeharn findet sich ein Teil des Brenzkatechins gepaart und ein anderer ungepaart vor. Nach Eingeben von Phenol oder Benzol

war nur der Eingang der Speiseröhre angeätzt, Mund, Rachen und Magen aber nicht. Entzündung der Luftwege in Form von Bronchitis und Bronchopneumonie ist häufig. Die Niere kann hämorrhagische Nephritis zeigen oder mindestens trübe Schwellung der Epithelien und Kernschwund, wie die beistehende von R. Thoma entlehnte Fig. 11 dies bei starker Vergrösserung deutlich erkennen lässt. Das Blut kann hämolytisch verändert sein, so dass mehrmals thatsächlich Hämoglobinurie beobachtet wurde. In den Wandungen des Magens und den brandigen Fingergliedern bei Phenolismus gangraenosus kann es geronnen und in Hämatin umgewandelt sein. Diese Umwandlung erinnert an die der zu stark geräucherten Blutwurst. In beiden Fällen kann dabei das Blut in sehr harte Klumpen umgewandelt werden. Bei Einspritzung von einigen Tropfen konzentrierter Karb. in Hämorrhoidalknoten führt man absichtlich solche Umwandlung herbei und hofft, dass die geronnene

Fig. 11.



Schnitt durch eine menschliche Niere bei akuter Karbolsäureverg. Man sieht trübe Schwellung des Epithels der gewundenen Harnkanälchen und Schwund der Kerne.

Masse langsam resorbiert wird. Gefährlich ist diese Prozedur aber unter allen Umständen. In Fällen chronischer Verg., über welche wir pathologisch-anatomisch ungenügend orientiert sind, dürften der Respirationstraktus, der Urogenitaltraktus und die Leber Veränderungen bieten. Von der Leber lässt sich dies deshalb vermuten, weil sie der Ort der Paarung der Phenole ist. Bei chron. Verg. bekommen ferner blonde und rothaarige Individuen leicht hartnäckige Karbolekzeme, die sich bis zu Pemphigus steigern können.

Ther. Schleunige Entfernung der Phenole aus Magen, Körperhöhlen, Wunden ist selbstverständlich erstes Erfordernis. Zum Waschwasser des Magens setze man theelöffelweis Zuckerkalk und gebe auch nachher noch alle halbe Stunde einen Esslöffel Sirupus calcis ein. Die Karb. setzt sich damit in weniger lösliches Phenolkalcium um, welches man nach oben oder unten schleunigst entfernt. Im Kollapsstadium dürften sich Wärmflaschen und Kampferinjektionen empfehlen. Innerlich sind Ammoniakalien gegen den Kollaps erfolg-

reich angewandt worden. Das bereits resorbierte Gift wirkt um so weniger giftig, je langsamer es resorbiert wird und je stärker verdünnt es ist. Früher hoffte man durch Darreichung schwefelsaurer Salze die Paarung der Phenole unterstützen zu können. Diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt. Vielleicht hat es mehr Erfolg, wenn man statt Natrium sulfuricum Natrium sulfurosum eingiebt, doch liegen praktische Erfahrungen darüber nicht vor. An Tieren konnte Tauber feststellen, dass Natriumsulfat nicht die geringste antidotarische Wirkung besitzt, während rechtzeitige Natriumsulfiteinspritzung für 10 Kilo Tierkörper ein ganzes Gramm Karbolsäure ungiftig zu machen im stande war. Tauber erklärt die Wirkung durch Annahme der folgenden Umsetzung:

$$\underset{\text{Karbolsäure}}{C_6H_5OH} + \underset{\text{saures schwefligsaures Natrium}}{HSO_3Na} + \underset{\text{Sauerstoff}}{O} = \underset{\text{phenolschwefelsaures Natrium}}{C_6H_5OSO_3Na} + \underset{\text{Wasser.}}{H_2O}$$

Es handelt sich also um eine oxydative Synthese, wie solche auch sonst vorkommen. Mittels Organenzymen liess sich dieselbe allerdings nicht ausführen. — Das Brennen der Haut nach Benetzung mit konz. Karb. hört auf, wenn man sofort Alkoholwaschungen vornimmt.

Nachw. Ueber die Paarungen der Phenole ist schon oben gesprochen worden. Ehe es jedoch zu diesen kommt, geht unter Einwirkung der oxydativen Prozesse des Körpers ein Teil der Karb. in Dihydroxylbenzole, und zwar in Hydrochinon und Brenzkatechin, über. Diese werden in gleicher Weise gepaart. Wir reden über dieselben noch weiter unten. Wahrscheinlich stammen aus diesen Paarlingen oder aus deren Zersetzungsprodukten die grünschwarzen Stoffe her, welche sich im Karbolharn beim Stehen an der Luft von oben her bilden, in sehr seltenen Fällen aber auch schon in den Harnwegen entstehen. Alkalescenz des Harns scheint diese mit Oxydation verbundene Umwandlung des Harns zu begünstigen. Chemisch hinreichend erforscht sind weder die Chromogene noch die aus ihnen entstehenden schwarzen Pigmentstoffe. Man begnügt sich meist, sie als „mit dem Chinon verwandte Substanzen" zu bezeichnen. Bei gerichtlichen Analysen wird es sich stets darum handeln, zunächst die Gesamtmenge der freien Phenole im Magendarminhalt und in Organen festzustellen. Zu diesem Behufe destilliert man aus den gut zerkleinerten Massen bei neutraler Reaktion die mit Wasserdämpfen flüchtigen Bestandteile ab; unter diesen befinden sich die freie Karb. und die freien Kresole. Wenn nichts von diesen mehr übergeht, macht man den Brei mit H_2SO_4 sauer und destilliert von neuem; so bekommt man die bis dahin gebundenen und erst jetzt aus den gepaarten Verbindungen frei gemachten Phenole. Zur weiteren Reinigung wird das Destillat nach Zusatz von ClH mit Aether ausgeschüttelt. Zur Erkennung derselben im Destillat bezw. im Verdunstungsrückstand des Aethers dienen folgende Reaktionen. 1. Der Geruch ist spezifisch. 2. Bromwasser liefert einen krystallinischen Niederschlag, welcher im wesentlichen aus Tribromphenol besteht und zur quantitativen Bestimmung von Karbolsäure benutzt werden kann. Bei sehr geringen Mengen entsteht zunächst nur eine leicht milchige Opalescenz. 3. Beim Kochen mit Quecksilberoxydulnitrat und salpetriger Säure, d. h. mit Millons Reagens oder mit der Nasseschen Modifikation (Acetat statt Nitrat), entsteht bei allen Phenolen eine rote Färbung und bei grösseren Mengen ein roter Niederschlag. Die Nuance desselben ist bei Ortho-, Meta- und Paraverbindungen verschieden (Nasse). 4. Verdünnte Eisenchloridlösung zur gut neutralisierten alkoholfreien Flüssigkeit gesetzt, giebt mit allen Phenolen eine violette bis blaue, oft rasch vorübergehende Färbung. 5. Ammoniak und Chlorkalk färbt königsblau. 6. Amylnitrit mit konz. H_2SO_4 unterschichtet färbt rot und bei Ammoniakzusatz blau. 7. Anilin und unterchlorigsaures Natrium färben blau; Säurezusatz wandelt die Färbung in rot um. 8. Fröhdes Reagens färbt grünblau. — Ueber die Trennung der Karbolsäure von den Kresolen und über die Unterscheidung der drei letzteren voneinander sei auf Thierfelder verwiesen. Hier sei nur bemerkt, dass dazu das Orthokresol in Salicylsäure umgewandelt wird. — Was die Verteilung der Karb. über die einzelnen Organe des

tritt es reichlich im Harn auf. Das Brenzkatechin ist erheblich giftig, und zwar gilt dies sowohl für die lokalen als für die allgemeinen Wirkungen. Die lokalen ähneln denen der Karbolsäure; von resorptiven sind bei Tieren Krämpfe mit folgender centraler Lähmung zu erwähnen. Die **let. Dos.** ist kleiner als die der Karbolsäure. — Das Paradioxybenzol oder **Hydrochinon** hat seinen Namen davon, dass es aus Chinon, ($C_6H_4O_2$), unter Wasserstoffeintritt entstehen kann. Unter Einwirkung von Oxydationsmitteln geht es sehr leicht, namentlich in alkalischer Lösung, in Chinon über. Wir erwähnten dies schon oben (S. 126) beim Karbolharn. Toxikologisch wichtig ist das Vorkommen von Hydrochinon und Methylhydrochinon in glykosidisch gepaarter Form im Pflanzenreich als **Arbutin,** $C_{12}H_{16}O_7$, und **Methylarbutin,** $C_{12}H_{15}(CH_3)O_7$. Das künstlich hergestellte **Monobenzoylarbutin** wird als **Cellotropin** bezeichnet. Es ist kaum giftig. Arb. und Methylarb. finden sich in den Blättern der Bärentraube, Arctostaphylos uva ursi, der Preisselbeere, Vaccinium Vitis idaea, der Heidelbeere, Vaccinium Myrtillus (hier auch Vacciniin genannt) und verschiedener anderer Ericaceen, wie Pyrola umbellata, P. rotundifolia, P. chlorantha, P. elliptica, Chimophila umbellata etc. Beide Glykoside bilden weisse glänzende Nadeln, die sich in kochendem Wasser leicht lösen. Sie schmecken bitter und werden von Emulsin unter Hydrolyse zerlegt nach den Formeln:

$$\underset{\text{Arbutin}}{C_{12}H_{16}O_7} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Hydrochinon}}{C_6H_4(OH)_2}$$

$$\underset{\text{Methylarbutin}}{C_{12}H_{15}(CH_3)O_7} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Methylhydrochinon.}}{C_6H_4\begin{cases}OH\\OCH_3\end{cases}}$$

Ein analoger Zerfall beider Glykoside tritt in den Harnwegen bei Menschen mit bakteriellem Blasenkatarrh ein, während der normale Mensch die Hauptmenge beider Substanzen unverändert im Harn wieder ausscheidet. Vergiftungen durch Trinken von Bärentraubenthee oder Einnehmen von Arbutin sind nicht vorgekommen, woraus hervorgeht, dass 0,5—1,0 der beiden Glykoside eine erlaubte Dosis ist. Vom Hydrochinon dagegen sind beim Einnehmen von 0,5—1,0 mehrfach Vergiftungen, meist leichter Art, vorgekommen, wie Kratzen im Hals, Uebelkeit, Erbrechen, Blässe, Schwindel, Kopfschmerz, Kleinwerden des Pulses, Kollaps, bei Kindern auch Zuckungen. Der Harn zeigte in hohem Grade die Eigenschaften des Karbolharns. — Das Metadioxybenzol oder Resorcin lässt sich durch Schmelzen von Asa foetida, Ammoniacum, Galbanum etc. gewinnen. Es schmeckt süsslich. Eine Zeit lang war es als Fiebermittel Mode. Jetzt wird es namentlich äusserlich von den Vertretern der Hautheilkunde als reduzierendes Mittel in grossen Mengen verwendet. Es ist ohne Frage das ungiftigste der drei Isomeren. Bei den orientierenden Versuchen über die Wirkung grosser Dosen traten bei Andeer, welcher 10,0 innerlich genommen hatte, profuse Schweisse, Dyspnöe, 5 Stunden lang anhaltende Konvulsionen, ja Opisthotonus und Bewusstlosigkeit ein. Trotzdem erfolgte völlige Genesung. Ganz entsprechend ist das Vergiftungsbild bei Tieren. Bei fiebernden Patienten habe ich nach Dosen von 2,0 Resorcin nicht selten kollapsartigen Abfall der Temperatur unter die Norm und heftige

Schweisse gesehen. Bei Magenausspülung mit 2%iger Resorcinlösung sind schwere Kollapszustände beobachtet worden; in einem soll sogar der Tod eingetreten sein. — Ein im letzten Jahrzehnt sehr oft arzneilich verwendetes Derivat der Dioxybenzole ist der **Monomethyläther des Brenzkatechins**, $C_6H_4(OH)(OCH_3)$, welcher als **Guajakol** bezeichnet wird. Es ist der Hauptbestandteil des dem Buchenholzteer entstammenden gleichfalls ärztlich sehr viel verwendeten **Kreosots.** Das reine Guajakol ist im Gegensatz zum Kreosot eine feste Substanz. Durch Ueberhitzen kann dieselbe jedoch in eine Flüssigkeit verwandelt werden, die auch beim Abkühlen flüssig bleibt. Innerlich genommen machen beide leicht Reizung der ersten Wege, Schwindel, Hitze, ja Kollaps, falls man pro dosi mehr als 1,0 Guajakol giebt. Ein 9jähriges Mädchen, welches irrtümlich die 5fache Dose Guajakol erhielt, starb trotz energischer Magenspülung nach vielfachem Erbrechen unter Delirien, Koma, Dyspnöe, Ikterus, Albuminurie und Hämoglobinurie am dritten Tage. Die Sektion ergab Magendarmentzündung, Milztumor, Nephritis, Ekchymosen der Haut und der serösen Häute. Das Blut wies schon vor dem Tode Poikilocytose, Vakuolenbildung der roten Blutkörperchen und Vermehrung der weissen auf. In einem in der Dorpater chirurgischen Klinik von mir beobachteten Falle kam es nach 15 g Kreosot bei einer Frau zu Schwund des Bewusstseins, Pupillenverengerung, unregelmässiger Atmung und intensiver Dunkelfärbung des Harns. Dank baldiger Magenauswaschung erfolgte Genesung. Bei erlaubten Dosen von Guajakol und Kreosot enthält der Harn, der hell gelassen wird, gepaarte Schwefelsäure, gepaarte Glykuronsäure und Oxydationsprodukte des Guajakols. Ich habe in Görbersdorf bei meinen Lungenkranken der unbequemen Nebenwirkungen des Guajakols wegen meist einen der Ester, namentlich Guajacolum carbonicum, angewandt, weil dieser besser vertragen wurde. Das namentlich früher statt der Guajakolpräparate sehr viel verwandte Kreosot enthält neben 60—90% Guajakol noch Methylguajakol oder Kreosol, Methylkreosol, Xylenol, Phlorol etc. Es wird von manchen Menschen lange Zeit hindurch in steigenden Dosen gut vertragen, während es bei andern immer wieder Magendrücken und Verdauungsstörungen veranlasst. Die Exspirationsluft riecht stark danach. Der Harn wird an der Luft schwärzlich wie Karbolharn. Auf der Haut ruft das Mittel Brennen hervor. Die Kohlensäureester der Kreosotbestandteile kommen unter dem Kollektivnamen Creosotum carbonicum oder Kreosotal in den Handel und werden ebenfalls von Lungenkranken vielfach innerlich verwendet. Der **Brenzkatechinäthyläther** kommt als **Guäthol** in den Handel zu äusserlicher Verwendung; er hat schwächere Wirkungen als das Guajakol. Der **Brenzkatechindimethyläther**, $C_6H_4(OCH_3)_2$, oder **Veratrol** ruft nach Marfori Rausch, Taumel und dann centrale Lähmung ohne vorhergehende Excitation hervor. Lokal wirkt er wie die vorher genannten Substanzen irritierend, ja ätzend. Das **Allylguajakol** kommt als **Eugenol** im Nelkenöl, Zimtblätteröl, Pimentöl etc. vor. Aerztlich wird es namentlich als Mund- und Zahnmittel verwendet. Es schmeckt zwar brennend, wurde aber von de Regibus in Dosen bis zu mehreren Grammen ohne Schaden vertragen; noch grössere Dosen machen Schwindel und Rausch. Bei Hunden hat man Polyurie und Durchfälle beobachtet. Im Harn er-

scheint es nach de Regibus namentlich als gepaarte Schwefelsäure. Der **Allylbrenzkatechinmethylenäther** findet sich als **Safrol** namentlich im Sassafrasöl. Da er eine sehr starke Giftwirkung besitzt, soll er später mit andern stark giftigen Stoffen aus ätherischen Oelen zusammen besprochen werden.

Nachw. Eisenchlorid färbt das Resorcin violett, das Hydrochinon wird davon erst braun, dann bilden sich unter Entwickelung von Chinongeruch schillernde Krystalle; das Brenzkatechin wird grün und bei NH_3-Zusatz rot, blau und violett. Fröhdes Reagens färbt das Res. violett, das Brenzk. blaugrünviolett. Gold-, Silber- und alkalische Kupferlösung wird von Brenzk. und Hydrochinon stark reduziert. Beim Erhitzen des Resorcins mit Phthalsäureanhydrid entsteht Fluorescein. — Durch Destillation werden alle drei Substanzen mit Wasserdämpfen nicht übergetrieben, können also auf diese Weise von Phenol und Kresolen befreit werden und werden dann mittels Aether aus saurer Lösung ausgeschüttelt. — Auf den Nachw. der Derivate der Dioxybenzole kann hier nicht eingegangen werden. Betreffs der Reaktionen des reinen Guajakols sei auf H. Thoms verwiesen.

Lit. Die chemischen Arbeiten über Arbutin und Methylarbutin finden sich vollzählig angeführt in Roscoe-Schorlemmer, Lehrb. d. org. Chemie, bearb. von W. Brühl, sechster Teil (Braunschweig 1901), p. 588. — Brieger, Arch. An. u. Phys. Jg. 1879, Suppl. p. 61. — Derselbe, Med. Cbl. 1880, Nr. 37. — Just. Andeer, Studien über das Resorcin. Würzburg 1880. — Derselbe, Med. Cbl. 1880, Nr. 27. — Lichtheim, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1880, Nr. 14. — Steffen, Jahrb. f. Kinderhk. Bd. **18**, 1882, p. 82. — Arth. Masing, Ein Beitrag zur Kenntnis der antiseptischen und physiol. Eigenschaften des Brenzk. Diss. Dorpat 1882. — W. B. Platt, Americ. Journ. of med. sc. 1883, jan. (Resorcin tötet subkutan in Dosen von 1,5—2,0 Hunde und von 1,0 Kaninchen). — Russo-Giliberti, Arch. per le sc. med. **7**, 1883, p. 171 (0,1 g Res. subk. pro kg Kan. u. Meerschw. macht Konvulsionen u. Temperaturerniedrigung). — Cam. Fürst, W. m. Presse 1883, p. 13 (an Pat. wurden in vielen Fällen nach Res. Konvulsionen, Schwindel, Bewusstlosigkeit, Ohrensausen etc. beobachtet). — V. Sürbeck, D. Arch. f. kl. M. Bd. **32**, 1883, p. 515 (vergl. Versuche an Menschen über Res., Hydr. u. Brenzk.). — Just. Andeer, Med. Cbl. 1883, p. 849. — Schröder, Ueber die Wirk. des Hydrochinons. Diss. Berlin 1883 (das Herz wird geschädigt). — P. Seifert, B. kl. W. 1884, p. 450 (Hydroch. als Antipyreticum). — F. Epaminonda, Lo Sperimentale 1884, p. 492 (Tod durch Res.). — Giov. Zeni & C. Bettelli, Riv. clin. di Bologna 1884, p. 721 (Wirk. des Res. auf den Stoffwechsel). — L. Lewin, Virch. Arch. Bd. **92**, 1884, p. 517 (bei Kan. zerfällt das Arbutin z. T. zu Hydrochinon). — de Regibus, Sull azione terap. dell eugenolo paragonata con quella del fenolo, della resorcina e del timolo. Tesi di Torino 1885. Malys Jbt. 1886, p. 81. — H. Laurentz, Beitr. z. for.-chem. Nachw. des Hydroch. u. Arbutin im Tierkörper. Diss. Dorpat 1886. — Jos. Schomacker, Beitr. z. for.-chem. Nachw. des Res. u. Brenzk. im Tierkörper. Diss. Dorpat 1886. — A. J. Kunkel, M. m. W. 1886, Nr. 49 (selbst nach Einnehmen von 5,0 Arbutin erscheint die Gesamtmenge ungespalten im Harn des gesunden Menschen; Vergiftung trat selbst nach 18,0 pro 48 Stunden nicht auf, während schon 1,0 Hydroch. giftig wirkt). — H. Grisson, Ueber das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Diss. Rostock 1887 (Leber u. Niere wirken auf Arbutin zerlegend, Muskeln u. Blut aber nicht). — E. Külz, Z. f. Biol. Bd. **27**, 1890, p. 247 (Glykuronsäuren des Resorcins, Hydroch., Thymols etc.). — B. Danilewsky, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 105 (auf Wirbellose wirkt das Hydroch. als starkes Protoplasmagift). — Arth. Kanger, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 46 (die Blätter von Vaccinium Vitis Idaea enthalten Hydrochinon). — H. Siemssen, Pharm. Ztg. 1904, p. 92 (Arbutin giebt mit Bromwasser nach 2tägigem Stehen hellblaue Fluorescenz).

Ueber Guajakol und seine Derivate kann ich hier nur einige orientierende Citate geben. Betreffs der Reaktionen des reinen Guajakols siehe H. Thoms, Ber. d. Pharm. Ges. Jg. **3**, p. 108. Klinisches siehe in Eulenburg, Realenc. Bd. **9**, 1896, p. 339. — P. Marfori, Chem. Cbl. 1890, Bd. **2**, p. 155 (Chemisches u. Phys. über Guajakol). — F. Hölscher & R. Seifert, B. kl. W. 1892, p. 48. — E. Main, Bull. de thér. 1892, p. 205 (Guajakol ist bei Kan. doppelt so giftig als Kresol). — W. Freudenthal, New York Rec. April 1892, p. 456 (Verg. einer

Frau durch 5,0 Kreosot; Bewusstlosigkeit, Trismus, Genesung). — Grasset & Imbert, Bull. de thér. 1902, p. 260 u. 591 (Ausscheidung nach subk. Einspritzung). Vergl. ebenda Saillet p. 366, E. Main & Gaillard p. 447. — G. Freyss, Chem.-Ztg. 1894, p. 565. — Wyss, D. m. W. 1894, Nr. 13—14. — Stolzenburg, Ther. Mh. 1894, p. 224. — Zawadzki, Inn. Cbl. 1894, Nr. 18. — Eschle, Z. f. kl. M. Bd. **29**, 1896, H. 3—4. — Heffter, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 342. — Faisans, Gaz. des hop. 1896, p. 198; Bull. gén. de thér. 1896, p. 75 (Verg. durch Kreosotöl mit 9,5 g Kreosot; Delirien, Bewusstlosigkeit, Erholung).

8. Die drei **Trioxybenzole,** $C_6H_3(OH)_3$, haben ebenfalls toxikologisches Interesse. Die Stellung der Hydroxyle ist beim **Pyrogallol** 1, 2, 3, beim **Oxyhydrochinon** 1, 2, 4 und beim **Phloroglucin** 1, 3, 5. Das Pyrogallol, auch Acidum pyrogallicum genannt, besitzt in mässigem Grade Aetzwirkung, in sehr hohem Grade aber eine schädigende Wirkung auf den Blutfarbstoff und soll deshalb mit seinen beiden Isomeren bei den Blutgiften ausführlich besprochen werden. Hier genüge es sie genannt zu haben. — Als **Propenyl-Trimethoxybenzol,** $C_6H_2(C_3H_5)(OCH_3)_3$, wird das **Asaron** des Haselwurzöls und Maticoöls aufgefasst. Der Haselwurz, Asarum europaeum L. (Aristolochiac.), ist jahrhundertelang als Brechmittel sowie gelegentlich auch als Abortivmittel vom Volke benutzt worden. Eine in Nordamerika vorkommende, sehr nahe verwandte Art, Asarum canadense L., wirkt ähnlich. Nach Mitchell kann dieselbe erysipelatöse Schwellung und Rötung der äussern Haut selbst bei innerer Anwendung hervorrufen. Wie weit das ätherische Oel für diese Wirkungen verantwortlich ist, bedarf genauerer Untersuchung. Betreffs anderer Arten sei auf Dragendorff verwiesen.

Lit. Maschka, Vj. f. ger. M. Bd. **2**, 1865, p. 64. — Power, On the constituents of Asarum canad. Diss. Strassburg 1880. — Petersen, Jahrb. f. Pharm. 1888, p. 319 u. Arch. d. Pharmacie 1888, p. 89. — Mitchell, Med. News 7 march 1891. — Dragendorff, Heilpflanzen p. 185.

9. Von **höheren Phenolen,** welche in ätherischen Oelen vorkommen, entsprechen zwei der Formel $C_{10}H_{14}O$. Die erste dieser beiden Substanzen ist das **Isopropyl-Orthokresol,** welches **Carvacrol** genannt wird und im Spanisch-Hopfenöl, im Thymianöl, Quendelöl, Krauseminzöl etc. enthalten ist. Es wirkt sehr ähnlich der zweiten Substanz von derselben Formel, dem **Isopropyl-Metakresol,** welches unter dem Namen **Thymol** Eingang in den Arzneischatz als Antiseptikum und Antiparasitikum gefunden hat, und das sich im Ajowanöl, Thymianöl, Monardenöl, Quendelöl etc. findet. Nach Versuchen, welche ich mit B. Küssner in der Halleschen Poliklinik gemacht habe, treten bei Menschen abgesehen von lokalen Reizerscheinungen auf Schleimhäute keine üblen Zufälle bei arzneilichen Dosen ein. Bälz dagegen sah schon nach geringen Dosen bei einzelnen Individuen Ohrensausen, Kopfschmerz, heftige Delirien, ja selbst Kollaps mit Lähmungserscheinungen und Somnolenz eintreten. Grosse Dosen wirken auf Tiere ohne vorhergehende centrale Reizung lähmend. Die Sektion ergiebt bei protrahiertem Verlaufe der Vergiftung Fettleber, Nierenreizung, Lungenreizung. Die Umwandlung des Thymols im Organismus des Menschen ist eigenartig. Es gelang Blum aus dem Menschenharn zu isolieren: 1. Thymolschwefelsäure, 2. Thymolglykuronsäure, 3. Thymolhydrochinonsäure, 4. ein Thymol-

chromogen, welches beim Erhitzen mit ClH sich indigblau und bei nachträglichem Zusatz von NH_3 purpurrot färbt. Der blaue Farbstoff lässt sich mit Chloroform ausschütteln. — Von weiteren Phenolen der ätherischen Oele werde ich S. 135 das **Paraallylphenol** oder **Chavikol** des javanischen Betelblätteröls und des Bayöls, das **Methylchavikol** oder **Estragol** des Esdragonöls, Anisöls, Sternanisöls, Fenchelöls etc. und das **Parapropenylanisol** oder **Anethol** des Anis- und Fenchelöls besprechen. Anhangsweise seien die **Alkohole der aromatischen Reihe** hier nach Gildemeister kurz mit erwähnt, soweit sie in ätherischen Oelen vorkommen. Der **Benzylalkohol** findet sich als Benzoat und Cinnamat (unter dem Namen Cinnamein) im Peru- und Tolubalsam, als Cinnamat auch im Storax; geringe Mengen des freien Alkohols sollen im Perubalsam und im Kirschlorbeeröl enthalten sein. **Zimtalkohol** und sein Reduktionsprodukt, der **Phenylpropylalkohol**, bilden in Form ihrer Acetate einen Bestandteil des Cassiaöles; an Zimtsäure gebunden kommt Zimtalkohol auch im Storax vor. — Häufiger noch als aromatische trifft man **hydroaromatische Alkohole** sowohl verestert als auch frei in ätherischen Oelen, so das **Sabinol**, $C_{10}H_{16}O$, das **Thujol**, das **Terpineol** und das **Borneol**, sämtlich der Formel $C_{10}H_{18}O$ entsprechend, und schliesslich das **Menthol**, $C_{10}H_{20}O$. Auf einige dieser Stoffe komme ich noch später zu sprechen, da sie recht giftig sind. Das Menthol ist eine feste, früher irrtümlich für eine Kampferart gehaltene Substanz aus dem Oele der verschiedenen Menthavarietäten, welche man als Pfefferminze, Mentha piperita zusammenfasst. Die verschiedenen Pfefferminzöle enthalten es in sehr wechselnden Mengen. Es verlässt den Organismus als gepaarte Glykuronsäure.

Lit. E. Bälz, Arch. d. Heilkunde Jg. 1876, p. 378. — P. Pellacani, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 369 (Paarung des Menthols). — E. Külz, Z. f. Biol. Bd. **27**, 1890, p. 247 (Paarung des Thymols). — F. Blum, D. m. W. 1891, Nr. 5, p. 186 und Z. f. physiol. Ch. Bd. **16**, 1892, p. 514. — Gildemeister & Fr. Hoffmann, Die äth. Oele. Berlin 1899.

10. **Aromatische Kohlenwasserstoffe.** Das **Benzol**, C_6H_6, wird aus dem Steinkohlenteer gewonnen und heisst daher auch wohl Steinkohlenbenzin, darf aber nicht mit dem später zu besprechenden Petrolbenzin verwechselt werden. In chemisch reinem Zustande entsteht es bei der Destillation von Benzoesäure mit Aetzkalk nach der Formel $C_6H_5COOH + CaO = C_6H_6 + CaCO_3$. Es ist eine unangenehm riechende farblose, bei 80° siedende Flüssigkeit, leicht entzündlich und dann leuchtend brennend. Es löst Kautschuk, Harze, Fette, Schwefel, Jod, Phosphor und hat dadurch technische Bedeutung erlangt. Es wirkt nicht ätzend, schmerzt aber auf Wunden sehr. Die von den Arbeitern, z. B. in Gummifabriken, oft reichlich eingeatmeten Dämpfe erzeugen Kopfschmerz, Schwindel, Ohrensausen, Rausch, Verwirrtheit, leichte motorische centrale Erregung bis zum Ausbruch von Konvulsionen. Auf das Erregungsstadium folgt ein Stadium der Lähmung, welches an Chloroformnarkose erinnert. Santesson sah auch chronische Vergiftung in Kautschukfabriken, bei denen die Sektion fettige Degeneration besonders der Gefässwände und der Leber sowie multiple Blutaustritte in innere Organe ergab, zu stande kommen. Die Ausscheidung erfolgt zum Teil unverändert durch die

Atemluft, zum Teil oxydiert als gepaarte Schwefelsäure durch den Harn (vergl. S. 123). Auf niedere Organismen wirkt das Benzol abtötend ein. Diese Wirkung teilt das **Methylbenzol** oder **Toluol**, $C_6H_5CH_3$, welches für Warmblüter viel weniger giftig ist. Es verlässt den Organismus als Hippursäure. Auch **Aethylbenzol** und **Propylbenzol** sind wenig giftig und gehen in Hippursäure über (Nencki & Giacosa), während **Isopropylbenzol** nicht Benzoesäure, sondern eine gepaarte Schwefelsäure liefert, welche weiteren Studiums bedarf. Eine Anzahl aromatischer Kohlenwasserstoffe kommen in den ätherischen Oelen vor oder können wenigstens aus ihnen dargestellt werden und haben daher ein gewisses pharmakologisches Interesse. Ich nenne die folgenden: **Styrol, Cymol, Pinén, Camphén, Limonén, Dipentén, Phellandrén, Sylvestrén, Terpinén, Fenchén.** Die letzten 9 Substanzen, welche sämtlich die Formel $C_{10}H_{16}$ haben, fasst man unter dem Namen **Terpéne** zusammen. Ihnen schliessen sich die **Sesquiterpéne** an, von denen ich **Cadinén, Caryophyllén, Humulén, Cedrén, Cubebén, Guajén, Ledén, Patchoulén** und **Santalén** nenne. Die **Diterpéne, Triterpéne,** und **Polyterpéne** bilden den Uebergang zu den Harzen. Genauere Prüfung hat bisher nur das **Cymol** gefunden. Es ist seiner Struktur nach **Methylisopropylbenzol,** geht im Organismus in Propylbenzoesäure über und paart sich dann mit Glykokoll. Kleine Dosen sind ungiftig, grosse (2,0 täglich) machen nach Ziegler Uebelkeit, Kopfschmerzen, unruhigen Schlaf. Das **Limonén** habe ich mit bestem Erfolg bei Patienten mit Bronchitis putrida und Lungengangrän vielfach innerlich in Dosen bis zu 0,5 einnehmen und mit Wasserdämpfen inhalieren lassen. Es riecht viel angenehmer als das bisher in solchen Fällen meist verwandte Terpentinöl. Da das bekannteste aller ätherischen Oele, das Terpentinöl, Oleum Terebinthinae aethereum, ein Gemisch von Terpenen ist, könnten wir an dieser Stelle auf dasselbe eingehen. Ich verschiebe jedoch die Besprechung desselben für später.

Lit. Schultzen & Naunyn, Arch. An. u. Phys. 1867, p. 340. — Baumann & Herter, Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**, 1877, p. 265. — Ziegler, Arch. exp. P. Bd. **1**, 1873, p. 65. — Nencki & Giacosa, Z. f. physiol. Ch. Bd. **4**, 1880, p. 327. — Santesson, Arch. f. Hyg. Bd. **31**, 1897, p. 336. — Gildemeister & Fr. Hoffmann, Die ätherischen Oele. Berlin 1897.

11. Von **anderen Derivaten des Phenols** scheinen mir die nachstehenden kurzer Erwähnung zu bedürfen. Die **Halogenderivate** sind nach Binet weniger giftig als das Phenol selbst. Die Giftigkeit verringert sich am wenigsten durch Eintritt von Chlor, mehr durch Eintritt von Brom und am meisten durch Eintritt von Jod. Namentlich heben die 3 Halogene durch ihren Eintritt die centralen Reizerscheinungen auf. Was die **Nitritderivate** anlangt, so mindert die Einführung der NO_2-Gruppe in das Phenolmolekül dessen Giftigkeit in der Orthostellung, lässt sie in der Metastellung unverändert und steigert sie in der Parastellung (Binet). Die Excitation tritt in allen 3 Fällen zurück; statt dessen tritt eine starke Giftwirkung auf das Blut in den Vordergrund. Wir werden daher diese Stoffe im Anschluss an das Nitrobenzol bei den Blutgiften besprechen. Auch die durch Eintritt der NH_2-Gruppe entstehenden **Amidoderivate** schädigen das Blut und werden daher im Anschluss an das Anilin bei den Blutgiften Be-

sprechung finden. — Von den **Phenoläthern** ist das Guajakol schon S. 130 erwähnt worden. Der **Methylphenyläther,** $CH_3OC_6H_5$, wird als **Anisol** bezeichnet, weil es seinerzeit zuerst aus Anissäure dargestellt worden ist. Es ist nicht in ätherischen Oelen präformiert und darf nicht mit dem Anethol verwechselt werden. Es veranlasst nach Kossel langanhaltende Krampfanfälle beim Hund, auf centraler Reizung beruhend. Physiologisch-chemisch verhält es sich wie der **Aethylphenyläther,** $C_2H_5OC_6H_5$, welcher als **Phenetol** bezeichnet wird. Für Hunde ist das Phenetol nach Kossel weniger giftig als das Anisol, wirkt qualitativ aber gleichartig. Beide Aether werden im Organismus am Phenolkern zur Hydrochinonstufe oxydiert und dann mit Glykuronsäure und Schwefelsäure gepaart. Der Paarling mit Glykuronsäure heisst Chinäthonsäure und bildet mit den Salzen der gepaarten Schwefelsäure schwer lösliche Doppelsalze (V. Lehmann). — Das **Parapropenylanisol,** $C_6H_4(C_3H_5)OCH_3$, oder **Paramethoxypropenylphenol** bildet den Hauptbestandteil des Anisöls und heisst als solcher **Anethol.** Es findet sich ferner im Sternanisöl, Fenchelöl, im Oel der Blätter von Piper peltatum und im Oel der Wurzel der Dolde Osmorrhiza longistylis. Es wird vom Menschen noch in Dosen von 1,0 ertragen; bei 2,0 macht es Magenreizung, Kopfschmerzen und ein Gefühl der Betäubung (Giacosa). Jedoch wird niemand solche Mengen Anis als Gewürz einnehmen. Im Anisschnaps vermehrt es dessen narkotische Wirkung. Unter die Haut gespritzt macht es Schmerzen und Eiterung. Im Organismus wird es zu Anissäure, $C_6H_4OCH_3COOH$, oxydiert und zum Teil nach Paarung mit Glykokoll als Anisursäure ausgeschieden. Ersetzt man im Anethol die Propenylgruppe $-CH:CH.CH_3$ durch die Allylgruppe $-CH_2.CH:CH_2$, so entsteht das isomere **Paramethoxyallylphenol,** welches auch als **Methylchavikol** und als **Estragol** bezeichnet wird. Es findet sich neben dem Anethol im Anis-, Sternanis- und Fenchelöl. Den Namen Estragol hat es von seinem Vorkommen im Oel des Esdragonkrautes, Artemisia Dracunculus L. (Kompos.). Den Namen Methylchavikol trägt es, da das **Paraallylphenol,** $C_6H_4(C_3H_5)OH$, auch als **Chavikol** bezeichnet wird. Dieses findet sich im javanischen Betelblätteröl (von Piper Betle L. s. Chavica Betle Miq.) und im Bayol.

Lit. Alb. Kossel, Z. f. physiol. Ch. Bd. **4**, 1880, p. 296. — Green, Pharm. Journ. 1882, p. 623 u. 999 (Vorkommen von Anethol). — P. Giacosa, Annali di chim. e di farm. [4 ser.] **3**, 1886, p. 273. — Eberhard, Pharm. Rundschau 1887, p. 149 (Vorkommen von Anethol). — O. Kühling, Ueber Stoffwechselprodukte aromatischer Körper. Diss. Berlin 1887 (Verhalten des Anethols). — V. Lehmann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **13**, 1888, p. 181 (über Chinäthonsäure). — P. Binet, Revue de la suisse rom. **16**, 1896, p. 449 u. 537.

18. Salicylsäure und deren Derivate.

Aet. Diese als Orthooxybenzoesäure, $C_6H_4(OH)COOH$, der Benzoesäure und der Karbolsäure chemisch so nahe verwandte Säure schliesst sich der letzteren auch in ihren Wirkungen an und muss daher hier mit besprochen werden, obgleich sie zu eigentlichen schweren Aetzvergiftungen nur äusserst selten führt. Dagegen wird sie und eine Reihe ihrer Derivate als inneres und äusserliches Arzneimittel,

früher auch als Konservierungsmittel für Nahrungsstoffe und Getränke, in ausgedehntestem Grade gebraucht und führte dadurch gelegentlich zu Vergiftungen; jetzt ist sie als Zusatz zu Nahrungsmitteln und Getränken verboten. Unreine S. kann durch Phenolgehalt giftig wirken.

Wirk. Die S. hat lokale und resorptive Wirkungen. Lokal wirkt sie wie die Karbolsäure auf Eiweiss koagulierend und auf lebendes Protoplasma bei innigem Kontakt abtötend. Auf Schleimhäute pulverförmig aufgebracht erzeugt sie daher weisse Aetzstellen sowie reaktive Entzündung und nekrotische Abstossung dieser Stellen. In der Dermatologie macht man von der selbst die Hornschicht der äusseren Haut zur Desquamation bringenden Wirkung der S. ausgedehnten Gebrauch. Die S. wird von allen Schleimhäuten rasch aufgenommen und erscheint teilweise schon nach 15 Min. im Harn, obwohl sie als freie Säure in Wasser nur 1:450 löslich ist. Die Alkalisalze sind leicht löslich und machen daher nur im Magen, wo sie durch die Salzsäure des Magensaftes ausgefällt werden, lokale Störungen. Die Zähne werden von S. bei vielmaliger Verwendung geschädigt, ja aufgelöst. Die resorptiven Wirkungen betreffen zunächst die Blutgefässe, in welchen die Alkalisalze der S. zirkulieren, sodann das Centralnervensystem, zu welchem sie mit dem Blute gelangen, und endlich die Nieren. Sie beruhen auf derselben Protoplasmaschädigung, welche wir bei der lokalen Wirk. besprochen haben. Diese resorptiven Wirkungen äussern sich in der Gefässwand als eine vom Centrum unabhängige Erschlaffung bis zur Diapedese und Ruptur; aufs Gehirn äussern sie sich in Delirien und Temperaturkollaps; in den Nieren äussern sie sich als Schädigung des secernierenden Epithels. Versuche mit chronischer Darreichung hat zuerst Kolbe an sich selbst gemacht und zwar mit negativem Erfolg. Sie wurden später von K. B. Lehmann fortgesetzt. Auch dieser Autor konnte bei monatelang fortgesetzter täglicher Darreichung von 0,5 S. unter Bier keine schädlichen Wirkungen konstatieren.

Sympt. Bei Menschen wurde in zwei von Petersen und von Weckerling 1877 beschriebenen Fällen nach 15 und nach 22 g und in einem 1879 von Allaire beschriebenen nach 50 g Natriumsalicylat schwere Vergiftung beobachtet, bestehend in Erbrechen, Bewusstlosigkeit, Delirien, Schwerhörigkeit, Mydriasis, Albuminurie, Dysurie, Dysphagie, Temperaturkollaps, Störungen der Sensibilität an den Füssen, Dyspnöe, Schwäche und Unregelmässigkeit des Pulses; jedoch erfolgte nach zwei resp. vier Tagen Genesung, während in einem 1878 beschriebenen Falle, wo nur 3,0 g allerdings freier S. genommen worden waren, nach 40 Stunden der Tod unter schwerstem Koma erfolgte. Offenbar hat es sich hier um eine giftigere Verunreinigung gehandelt. Bei der Behandlung von Patienten mit Gelenkrheumatismus erzeugt der Arzt sehr häufig leichte Intoxikation durch S., sich äussernd in Uebelkeit, Erbrechen, Ohrensausen, Unbesinnlichkeit, Hyperhidrosis, Dyspnöe, Sehschwäche, Nasenbluten, Genitalblutungen der Frauen, Abort, Dysurie, Albuminurie. Im Harnbodensatz Cylinder, Epithelien der Harnkanälchen, weisse Blutkörperchen. Manchmal kommt es aber auch zu Hämoglobinurie, ja Hämaturie, Oedemen, Hautausschlägen, Herabsetzung der Sehfähigkeit bis zur völligen Amaurose, Hyperämie des inneren Ohres und Blutungen in dasselbe mit konsekutiven chronischen

Störungen der Hörfähigkeit. Bei Durchströmungen überlebender Organe sah ich mit meinen Schülern ausnahmslos Erweiterung der Gefässe eintreten. Dazu stimmt, dass bei Blutdruckmessung an ganzen Tieren stets eine Druckerniedrigung durch Natriumsal. erzielt worden ist. Von andern an Tieren wahrgenommenen Erscheinungen in vita nenne ich Erbrechen (selbst blutiges), Diarrhöe, Krämpfe, sich unter Umständen bis zum Tetanus steigernd, Kollaps.

Sekt. Reizung der Magenschleimhaut bis zur Entzündung und hämorrhagischen Extravasation ist weniger an Menschen als an Tieren wahrgenommen worden. Die Darmschleimhaut hyperämisch. Abnorme Weite und Fülle der Gefässe kann in sehr verschiedenen Organen vorkommen. Sehr wichtig, da die Ohrerscheinungen an Menschen erklärend, sind die von Kirchner an Tieren durch unser Gift erzeugten Ekchymosen der Paukenhöhlenschleimhaut und die hämorrhagische Färbung der Endo- und Perilymphe. Die Nieren können ähnlich nur schwächer verändert gefunden werden, als wir dieses beim Salol kennen lernen werden.

Ther. Bei Menschen, welche kranke Nieren oder atheromatöse Gefässe haben, bei Schwerhörigen, bei Hochschwangeren und bei Frauen, welche zu Uterusblutungen neigen, giebt man am besten überhaupt keine grossen Dosen von Salicylaten. Ist Verg. eingetreten, so wasche man den Magen aus und gebe Glykokoll ein, um die Paarung zu begünstigen. Den Tonus der Gefässe hebe man durch Chlorbaryum. Die Ausscheidung soll durch Natrium bicarbonicum beschleunigt werden.

Nachw. Hier müssen wir zunächst die Umwandlung und Ausscheidung unserer Säure besprechen. Der Harn enthält bei Menschen und Tieren die in grossen Dosen eingeführte S. teils mit Glykokoll gepaart als Salicylursäure, teils ungepaart als Alkalisalz, teils in einer bis jetzt noch nicht genügend untersuchten salicinartigen Form (Byasson), welche Linksdrehung des Harns bedingt. In einem von Feltz 1878 beschriebenen Falle, wo 17 Tage lang täglich 8,0 g Natriumsalicylat genommen worden waren, dauerte die Ausscheidung noch 16 Tage nach dem Aussetzen des Mittels an. Für gewöhnlich beginnt die Ausscheidung in der ersten halben Stunde und endet binnen 3 Tagen (Petersen). Ausser durch den Harn wird die S. auch durch den Schweiss, die Galle und die Milch aus dem menschlichen Körper entfernt. Ein Teil derselben wird ferner nach Filippi rasch in die Synovia der Gelenke ausgeschieden, was für die Erklärung der Wirkung bei akutem Gelenkrheumatismus von Belang ist. Auch das Gehirn und Rückenmark entziehen dem Blute eine gewisse Menge des Giftes. — Zur Abscheidung der S. kann man, falls der gepaarte und der ungepaarte Teil nicht unterschieden zu werden braucht, nach starkem Ansäuern energisch destillieren, da die S. mit Wasserdämpfen etwas flüchtig ist. Handelt es sich um eine zu untersuchende dünne Flüssigkeit, so kann man ansäuern und mit Aether ausschütteln, um die nicht gepaarte Säure zu gewinnen. Alsdann erhitzt man kurzdauernd mit Mineralsäure und schüttelt von neuem aus; jetzt erhält man auch die vorher gepaarte Säure. Reaktionen: 1. Eisenchlorid färbt bei nicht alkalischer Reaktion violett. Diese Probe lässt sich direkt mit Harn anstellen und ist sehr empfindlich. 2. Bromwasser giebt einen weissen Niederschlag mit dem Destillat bezw. dem Verdunstungsrückstand der Aetherausschüttelung. 3. Freies Jod wirkt analog. 4. Kupfersulfat färbt grün. 5. Erwärmen mit Methylalkohol und Schwefelsäure lässt einen Geruch nach Wintergrünöl (siehe unten) auftreten. 6. Fröhdes Reagens färbt blauviolett. 7. Millons Reagens färbt beim Kochen blutrot. Mittels dieser Reaktion kann man in salicylhaltigen Bieren die Säure meist direkt nachweisen. 8. Natriumnitrit und Schwefelsäure färben rot.

Lit. H. Kolbe, Journ. f. prakt. Ch. [N. F.] Bd. 8, 1873, p. 41; Bd. **10**, 1874, p. 108; Bd. **11**, 1875, p. 9 u. 213. — C. Neubauer, Ebenda Bd. **11**, p. 1

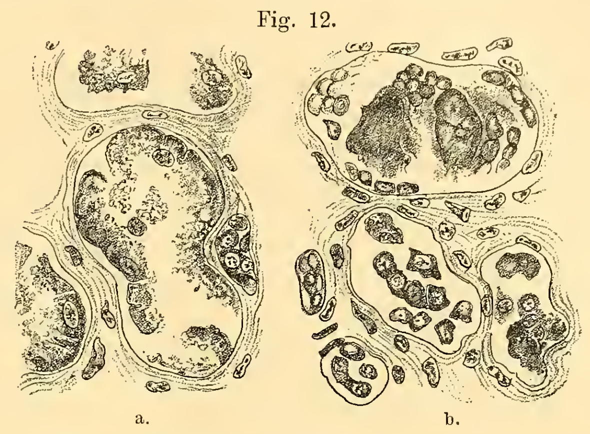
u. 354 u. Bd. **12**, 1875, p. 331 (Wirk. auf Mostgärung). — E. v. Meyer & H. Kolbe, Ebenda Bd. **12**, 1875, p. 133, 161 u. 178. — C. E. Buss, Med. Cbl. 1875, p. 276 u. Arch. f. kl. M. Bd. **15**, 1875, p. 457 (antipyretische Versuche an Menschen). — P. Fürbringer, Med. Cbl. 1875, p. 273 und Monographie Die Wirkung der S. Jena 1875, 120 pp. (Versuche an Kan. mit septischem Fieber). — Feser & Friedberger, Arch. f. Tierheilk. 1875, H. 2. — Sehr zahlreiche andere Arbeiten siehe in Virch. Jbt. 1875, Bd. **1**, p. 483 u. 1876, Bd. 1, p. 419. — Fr. v. Heyden, Die S. u. ihre Anwendung in der Med., der Technik u. im Hause. Leipzig 1876. — H. Köhler, Med. Cbl. 1876, p. 161, 195 u. 553; D. Z. f. prakt. M. 1876, p. 239 u. 251. — C. Binz, B. kl. W. 1876, p. 385 (die S. kann im Organismus durch CO_2 teilweise in Freiheit gesetzt werden, was Köhler bestreitet). — R. Fleischer, Med. Cbl. 1876, p. 628 (er bestreitet die Zerlegung der S. durch CO_2 im Organismus). — J. A. E. Stuart, Edinb. med. Journ. 1876, p. 390 (S. macht bei innerlicher Einnahme Schlund-, Nasen- u. Kehlkopfkatarrh; in den Speichel geht sie nicht über). — Sal. Wolfsohn, Ueber die Wirk. der S. auf den Stoffwechsel. Diss. Königsberg 1876 (S. steigert den N-Stoffwechsel bei Hunden). — E. Bälz, Arch. d. Heilkunde Jg. 1876, p. 378 (nach 4,0 Natr. sal. bei Frauen Delirien, maniakal. Anfälle, Sehstörungen, Paresen der Extremitäten). — Leonhardi-Aster, D. Z. f. prakt. M. 1876, p. 367 (Nebenwirkungen wie Hämaturie, hämorrhagische Pleuritis, Exantheme). — Lymas, Tox. Studien über die Wirk. des Natr. sal. Diss. Erlangen 1876. — Müller, B. kl. W. 1877, p. 29. — Abelin, Med. Times 1877, Nr. 1385, p. 41. — Weckerling, D. Arch. f. kl. M. Bd. **19**, 1877, p. 319 (Anfälle von Dyspnöe). — Petersen, D. m. W. 1877, Nr. 2—3. — Byasson, Journ. de thér. 1878, p. 721. — Feltz, Ap.-Ztg. 1878, Nr. 28, p. 114. — Allaire, l'Union méd. 1879, p. 1014. — Kisch, Prager m. W. 1880, Nr. 1. — Knapp, W. m. W. 1881, p. 1237. — Kirchner, B. kl. W. 1881, Nr. 9, p. 725. — Küster, Ebenda 1882, p. 233 (paradoxe Temperatursteigerung). — C. Virchow, Z. f. physiol. Ch. Bd. **6**, 1882, p. 78. — Baruch, B. kl. W. 1883, Nr. 23 u. 33. — Erb, Ebenda 1884, Nr. 29, p. 445. — Binet, Étude sur la sueur et la salive. Thèse de Paris 1884. — Israel, Inn. Cbl. 1884, Nr. 13. — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. **5**, 1886. — B. Wacker, Gyn. Cbl. 1889, Nr. 39 (Wirk. auf den Uterus). — C. Binz, B. kl. W. 1893, Nr. 41 (über dasselbe). — Ug. Mosso, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 267 (Ausscheidung der Salic.). — Filippi, La Clinica moderna 1900, Nr. 7. — J. E. Gerock, Pharm. Ztg. 1900, Nr. 53 u. 61; Pharm. Centr.-Halle 1900, Nr. 31 u. 32 (die Eisenchloridreaktion der S. wird durch Zitronensäure verhindert). — C. J. Lintner, Z. f. angew. Ch. Jg. 1900, p. 707 (Verhalten der S. zur Millonschen Reaktion). — H. Mastbaum, Chem.-Ztg. 1901, Nr. 43 (S. ist ein normaler Bestandteil verschiedener Weine). — Hagemann, Vj. f. ger. Med. Bd. **23**, 1902, p. 345 (für Exportbier ist S. als Konservierungsmittel nicht zu entbehren). — Zeigan, W. m. Presse 1903, Nr. 48 (quant. Best. der Salic. des Harns).

Von Derivaten der S. giebt es ein ganzes Heer von Arzneistoffen. Wir begnügen uns mit Besprechung der folgenden:

1. Das Molekül des Phenols und der Salicylsäure ist enthalten im **Phenolsalol** oder **Salol** von Nencki. Da dieser Stoff in sehr beträchtlichen Mengen äusserlich und innerlich als Arzneimittel verwandt wird, können wir ihn nicht übergehen. Es ist der Phenylester der Salicylsäure, $C_6H_4OH.CO.O.C_6H_5$. Es zerfällt im Kontakt mit dem Sekrete des Pankreas, der lebenden Darmschleimhaut, und andern lebenden Geweben in 40% Karbolsäure und 60% Salicylsäure und kann daher die Vergiftungserscheinungen beider Substanzen bedingen. So sah Herrlich nach Einnahme von Salol Dysurie und intensiven Karbolharn auftreten. Josefowitsch sah bei einem 40jährigen Pat., der 22,5 g Salol in vier Tagen erhalten hatte, starke Albuminurie und heftigen Schmerz in der Nierengegend auftreten. Hesselbach beschrieb einen Fall, wo bei einem 22jährigen Mädchen nach 8 g Salol Sopor, Koma, aromatisch riechender Schweiss und Tod am dritten Tage eintrat. Die Sektion ergab akute hochgradige Degeneration der Nierenepithelien. Beistehende Abb. Fig. 12 zeigt in a Tubuli contorti und

in b Tubuli recti der Niere dieser Person. Patein & Désesquelle sahen ebenfalls nach 4mal 2 g binnen 3 Stunden schwere Verg. eintreten. In Fig. 13 ist die Niere eines von Hesselbach mit Salol in grossen Dosen vergifteten Kaninchens dargestellt; man sieht die Tubuli contorti zum Teil stark degeneriert; teilweise sind noch Kerne erhalten,

Fig. 12.



Menschliche Niere nach Salolvergiftung; die Epithelien sind zerstört und abgelöst.

teilweise sind selbst diese geschwunden. Versuche, welche in meinem Institut schon viel früher von Willenz angestellt worden waren, hatten bereits gezeigt, dass S. innerlich gereicht bei Hunden, Pferden und Meerschweinchen, Dyspnöe, Herzschwäche, Tobsucht, Krämpfe,

Fig. 13.



Kaninchenniere nach Salolvergiftung; auch hier sind die Epithelien zum Teil in starker Destruktion.

Albuminurie, Nephritis, Darmentzündung und tödlichen Kollaps verursachen kann, während andere das Mittel für relativ ungiftig erklärt haben. Nach Kumagawa ist es für Hunde gefährlich und steigert deren Eiweisszerfall um 19%. Bei Menschen, welche das Salol nur rein äusserlich in Salbenform verwandten, sind trotzdem typische Vergiftungen vorgekommen.

Nachw. Nach der Verseifung des Esters kann man leicht Phenol und Salicylsäure nachweisen. Im Harn gelingt der Nachw. der letzteren nach Saloldarreichung leicht, während die zu erwartenden Phenolmengen meist nicht nachweisbar sind. Die alkoholische Lösung des Salols erfährt durch Eisenchlorid keine Färbung, während bei Anwesenheit freien Phenols blaue und bei Anwesenheit freier Salicylsäure violette Färbung eintreten müsste. Versetzt man Salol mit konz. Schwefelsäure, so tritt in der Kälte gelbe und beim Erwärmen rote Färbung ein; auf Eisenchloridzusatz färbt sich die Mischung grün und bei Wasserzusatz violett.

Lit. G. Willenz, Pharmakologisch-exp. Untersuchungen der Salole, des Naphtol und der β-Oxynaphtoesäure. Diss. Dorpat 1887. Russisch. — R. Kobert, Therap. Monatshefte 1887, p. 164 und 1888, p. 220; Chem.-Ztg. 1887, Nr. 96. — Herrlich, D. m. W. 1887, p. 400. — Josefowitsch, Therap. Monatshefte 1887, p. 164. — Sahli, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1886, H. 12—13; Ther. Mh. 1888, p. 358 und 1890, p. 559. — Willy Hesselbach, Untersuchungen über das Salol und seine Einw. auf die Nieren. Diss. Halle 1890, mit einer Tafel, welcher unsere Fig. 12 u. 13 entnommen sind. Ders., Fortschritte der Medizin 1890, Nr. 12 u. 13. — Kumagawa, Virch. Arch. Bd. **113**, 1888, p. 134. — Edw. A. Heller, Philad. Polycl. **6**, 1897, p. 316. — R. Hitschmann, W. kl. W. 1892, Nr. 49 (Ausscheidung des Salophens u. verwandter Substanzen durch die Haut).

2. Von **Salolderivaten** und **-ersatzmitteln** nenne ich die folgenden. Das Tribromsalol oder **Cordol** wirkt central lähmend. Das **Chlorsalol,** von welchem eine Ortho- und eine Paraverbindung arzneilich benutzt wird, ist weniger giftig als Salol, besitzt aber stärkere antiseptische Wirkungen. Das Acetylparaamidosalol oder **Salophen** ist ebenfalls als weniger giftiges Ersatzmittel des Salols empfohlen worden. Es zerfällt im Darmkanal teilweise langsam in Salicylsäure und in Acetylparaamidophenol, die Stammsubstanz des später zu besprechenden Phenacetins. Ein Teil des Salophens wird aber unzersetzt resorbiert und kann nach Hitschmann beim Schwitzen krystallinisch durch die Haut ausgeschieden werden. Der Salicylsäureparakresolester wird als **Kresalol** bezeichnet. Er wirkt wie das Salol. Der Salicylsäurethymolester wird als **Salithymol** bezeichnet und der Salicylsäurealphanaphtolester als **Alphol.** Beide sind sehr wenig als Arzneimittel in Aufnahme gekommen. Ueber ihre Giftwirkung ist nichts bekannt geworden, doch dürften sie sich wie die folgende, etwas häufiger benutzte Substanz verhalten. Das Betanaphtolsalol oder **Betol** ist schwerer löslich und schwerer spaltbar als Salol, liefert ferner bei der Spaltung nicht das giftige Phenol, sondern das weniger giftige β-Naphtol. Ich fand es demgemäss weniger giftig als das Salol.

3. Das **Methylsalicylat,** $C_6H_4<^{OH\,[1]}_{COOCH_3\,[2]}$, wird in grossen Mengen künstlich hergestellt, findet sich ferner in der Natur, wenn auch nicht oder nur teilweise präformiert, sondern zumeist glykosidisch als **Gaultherin** gebunden im Wintergrün, Gaultheria procumbens L. (Ericac.), sowie in den beiden weiteren Arten G. punctata Bl. und G. leucocarpa Bl., in der Rinde von Betula lenta L. (Betulac.), in den Wurzeln mehrerer Polygalaarten (Polygalac.) und mehrerer Spiräen, wie Spiraea Ulmaria L., Sp. filipendula L., Sp. salicifolia L. und Sp. lobata Jacq., in den Blumenblättern vieler Azaleen, im Fichtenspargel, Monotropa Hypopitys (Pirolac.) etc. Neben dem Glykosid ist in allen genannten Pflanzen ein Enzym, Gaultherase oder Betulase genannt, vorhanden, welches beim Zer-

reiben der Pflanzenteile das Glykosid in Zucker und **Gaultheriaöl** oder **Wintergrünöl** zerlegt. Dieses Oel besteht nun im wesentlichen aus Methylsalicylat. Während bei uns in Deutschland dieser Ester noch nicht viel gebraucht wird, ist er in Nordamerika und England schon längst als Arzneimittel eingebürgert. Er hat alle arzneilichen Wirkungen der Salicylsäure, wird aber besser vertragen. Da er für die Zähne relativ harmlos ist und gut riecht, wird er auch als Zahn- und Mundmittel sehr viel benutzt. Von Vergiftungen konnte ich trotz der so ungemein häufigen Verwendung nichts in der Lit. finden.

Nachw. Nach der Verseifung giebt der Ester alle Reaktionen der Salicylsäure. Ein Verfahren, selbst geringe Mengen freier Salicylsäure im Wintergrünöl nachzuweisen, stammt von Schneegans & Gerock. Dieses Verfahren stützt sich auf die Thatsache, dass der Ester nach Auftreten der durch Eisenchloridzusatz bedingten violetten Färbung einer gesättigten wässerigen Wintergrünöllösung sofort wieder entfärbt wird, wenn man die Lösung mit Chloroform schüttelt, während beim Vorhandensein auch nur einer Spur von freier Salicylsäure die Färbung bestehen bleibt. In analoger Weise verhält sich auch der Salicylaldehyd. Die Rolle, welche das Chloroform dabei spielt, ist von Desmoulière genauer untersucht worden. — Im Harn erscheint der Ester als Salicylsäure und Salicylursäure.

Lit. Bourquelot, Compt. rend. **119**, 1894, p. 802 u. **122**, 1897, p. 1002; Journ. de Pharm. et de Chim. 1896, Nr. 12. — Schneegans & Gerock, Arch. der Pharm. Bd. **232**, 1894, p. 439. — M. A. Desmoulière, Journ. de Pharm. et de Chim. 1902, Nr. 6.

4. Mit dem Methylsalicylat dürfen nicht die folgenden 2 Substanzen verwechselt werden, nämlich die **Methylorthooxybenzoesäure** oder **Methylsalicylsäure,** $C_6H_4<^{OCH_3\,[1]}_{COOH\,[2]}$, und die **Methylparaoxybenzoesäure** oder **Anissäure,** $C_6H_4<^{OCH_3\,[1]}_{COOH\,[4]}$. Beide Säuren, besonders aber die letztere sind für den Hund und den Menschen nach Giacosa ungemein wenig giftig und gehen nach innerlicher Darreichung beim Hund der Hauptmenge nach ungepaart und ungespalten mit dem Harn ab, während beim Menschen nach Eingeben von 6 g anissaurem Natrium binnen 24 Stunden 0,13 g Anissäure und 1,0 Anisursäure mit dem Harn entleert wurden. Dass auch eingegebenes Anethol bei Kaninchen, Hunden und Menschen als Anisursäure ausgeschieden wird, ist ebenfalls von Giacosa festgestellt worden. Vergl. S. 135.

Lit. P. Giacosa, Ann. di Chim. e di Farm. [4 ser.] **3**, 1886, p. 273.

5. Als **Aspirin** bezeichnet man die **Acetylsalicylsäure,** $C_6H_4<^{O.COCH_3\,[2]}_{COOH\,[1]}$, welche zur Zeit gerade Modemittel unter den Salicylpräparaten ist. Trotz der ausserordentlich vielfachen Verwendung hat das Aspirin doch noch kaum zu Vergiftungen Anlass gegeben, namentlich reizt es die Magenschleimhaut nur wenig und gelangt wie das Salol unzersetzt in den Darm, wo seine Zerlegung (Verseifung) langsam vor sich geht. Der Rest wird nach der Resorption zerlegt. Der grosse Vorteil vor dem Salol besteht darin, dass neben der Salicylsäure nicht Phenol, sondern Essigsäure entsteht. Auf das isolierte Herz wirkt Natriumsalicylat schwächend, Aspirin aber nach Dreser anregend. Die Ausscheidung erfolgt langsamer als bei Natriumsalicylat.

Lit. Dreser, Pflüg. Arch. Bd. 76, 1899. — Impens, Journ. méd. de Bruxelles 1900, Nr. 3. — Filippi, La Clinica mod. 1900, Nr. 7. — Franke, M. m. W. 1903, p. 1299 (Urticaria nach Asp.). — Thomson, Ther. Mh. 1904, Jan.

6. Die **Protokatechusäure** oder Brenzkatechinkarbonsäure, $C_6H_3\left\{\begin{matrix} OH\ [4] \\ OH\ [3] \\ COOH\ [1] \end{matrix}\right.$, ist eine der Isomeren der Oxysalicylsäuren oder Dioxybenzoesäuren. Eine zweite solche Dioxybenzoesäure ist die Hydrochinonkarbonsäure oder **Gentisinsäure**, auf die ich weiter unten bei Besprechung der Homogentisinsäure zurückkommen werde. Die Protokatechusäure hat ihren Namen davon, dass sie beim Schmelzen von Aetzkali mit Katechu zuerst gewonnen worden ist. Sie kann aber auch aus Kino, Benzoe, Asa foetida, Myrrhe etc. auf gleiche Weise gewonnen werden. Sie löst sich in Wasser, Alkohol, Aether; Eisenchlorid färbt die Lösungen grün. Nach Giacosa werden von Fröschen Dosen bis 100 mg und von Kaninchen solche bis 4 g ohne Schaden vertragen. Nach Baumann & Herter und nach Preusse wird sie zum Teil unverändert, zum Teil als Brenzkatechin und zum grössten Teil als Aetherschwefelsäure im Harn ausgeschieden. Mit der Protokatechusäure stehen 2 den Arzt interessierende Riechstoffe in nahem chemischem Zusammenhang, das Vanillin und das Heliotropin. Das **Vanillin** ist **Methyl-Protokatechualdehyd,** $C_6H_3\left\{\begin{matrix} OH\ [4] \\ OCH_3\ [3] \\ CHO\ [1] \end{matrix}\right.$. Es bildet den riechenden und wirksamen Bestandteil der trockenen Früchte von Vanilla planifolia Andrews (Orchidac.), aber nicht der ganz frischen, noch unreif abgepflückten. Es findet sich ferner in sehr kleiner Menge, wohl als Zersetzungsprodukt von Coniferin, in gewissen Rohrzuckerarten, im Rohspiritus, im Spargel, in gewissen Orchideen, in den weissen Lupinen, im Peru- und Tolubalsam, in der Asa foetida (nach E. Schmidt) und in der Benzoe. Es kann aber auch künstlich aus Coniferin, aus Eugenol, aus Guajakol etc. gewonnen werden. Uns hier interessiert nur die Darstellung aus dem im Kambialsaft der Nadelhölzer vorkommenden Glykoside Coniferin, welche durch folgende Gleichungen verständlich wird:

$$\underset{\text{Coniferin}}{C_{16}H_{22}O_8} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Coniferyl-alkohol}}{C_{10}H_{12}O_3}$$

$$\underset{\text{Coniferyl-alkohol}}{C_{10}H_{12}O_3} + \underset{\text{Sauer-stoff}}{O} = \underset{\text{Vanillin}}{C_8H_8O_3} + \underset{\text{Aldehyd.}}{C_2H_4O}$$

Das Vanillin ist schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser löslich, sowie auch in Alkohol und in Aether. Es bildet mit Basen salzartige Verbindungen. Beim Schmelzen mit Kalihydrat geht es in Protokatechusäure über. Durch Eisenchlorid wird es blau gefärbt. Eine einmalige Darreichung selbst von 2 g Vanillin wird nach Preusse von Kaninchen ohne Schaden ertragen. Bei wiederholter Darreichung tritt Fressunlust, Durchfall und Inanition ein. Das Vanillin wird im Organismus fast in toto zu Vanillinsäure, $C_6H_3\left\{\begin{matrix} OH\ [4] \\ OCH_3\ [3] \\ COOH\ [1] \end{matrix}\right.$, oxydiert und

diese zum kleineren Teile als solche, zum grösseren als Aetherschwefelsäure ausgeschieden. Eine Spur Vanillin bleibt unverändert und gelangt als solches in den Harn. Mit dem Vanillin hat die sogen. Vanilleeisvergiftung gar nichts zu thun, denn A. Schultz nahm erst 0,1, dann 0,5 und zuletzt sogar 1,0 g Vanillin bei leerem Magen ein, ohne irgendwie zu erkranken. Diese Vanilleeisvergiftung ist in Wien, Berlin, Hamburg, Paris und auch in den Vereinigten Staaten beobachtet worden und ähnelt einem akuten Cholerineanfall. Man hat sie auf Metallvergiftung schieben wollen; doch gilt diese Erklärung nur für einige wenige Fälle. Vaughan beschrieb eine 18 Personen betreffende Vanilleeisverg., bei der es ihm gelang, eine Ptomain in der Sahne nachzuweisen, das nach seinem Vorkommen im Käse benannte Tyrotoxikon. Ohne Frage sind fast immer Mikroben bezw. deren Stoffwechselprodukte bei derartigen Vergiftungen beteiligt gewesen, aber nicht das Vanillin. Für die Unschädlichkeit dieses Stoffes spricht auch, dass nach Kunkel in der Vanillefabrik von Haarmann & Tiemann binnen 18 Jahren keine Erkrankung eines Arbeiters durch Vanillin vorgekommen ist. Die gelegentliche Erkrankung der Dockarbeiter, welche die aus den Tropen ankommende Vanille in europäischen Hafenstädten, wie z. B. in Marseille, ausladen, bezeichnet man als Vanillekrätze. Sie beruhte nach White in einigen Fällen auf Cardol, bezw. auf einem cardolhaltigen Auszuge aus Anacardium occidentale, welcher benutzt worden war, um der Vanille ein glänzendes dunkelbraunes Aussehen zu gewähren. In anderen Fällen sollen nach Layet Milben in der Ladung enthalten gewesen sein, welche die Haut der Hände und des Gesichtes der Arbeiter irritierten und Anschwellung und Jucken verursachten. Der **Protokatechinaldehydmethylenäther,**
$C_6H_3\begin{cases}\left.\begin{matrix}O\\O\end{matrix}\right> CH_2 \begin{matrix}[4]\\ [3]\end{matrix}\\ CHO\,[1]\end{cases}$, wird als **Piperonal** oder **Heliotropin** bezeichnet. Es findet sich regelmässig im Spiräaöl von Spiraea Ulmaria und in manchen minderwertigen Vanillesorten. Den Namen Heliotropin hat es von der Aehnlichkeit seines Geruches mit dem des Heliotrops; den Namen Piperonal daher, weil es durch Oxydation aus Piperinsäure dargestellt werden kann. Die jetzt übliche fabrikmässige Darstellung geht dagegen vom Safrol aus. Heliotropin besitzt keine reduzierenden Eigenschaften. Da es in der Parfümerie eine sehr grosse Rolle spielt und seiner Billigkeit wegen eine immer grössere spielen wird, schien es angezeigt, das Mittel pharmakologisch und physiologisch-chemisch zu prüfen. Nach Frignani und nach Wimmer wirkt es antipyretisch, antifermentativ und antiseptisch. Nach Versuchen von Heffter geht es beim Kaninchen, auch wenn grosse Dosen (4 g) injiziert werden, in Piperonylsäure über, und diese wird mit dem Harn ausgeschieden. Paarung mit Glykokoll fand also nicht statt. Heffter nahm darauf selbst 5 g Piperonylsäure ein und fand danach in seinem Harn neben Piperonylsäure Piperonylursäure. Letztere liess sich durch Kochen mit Salzsäure in Piperonylsäure und Glykokoll zerlegen. Nach Kleist wirkt das Piperonal bei Fröschen antidotarisch gegenüber dem Strychnin. Im Froschharn erscheint es als Piperonylsäure. Für Warmblüter besitzt das Piperonal keine Giftwirkung. Ein Chemiker nahm, wie Heffter mitteilt, 50 ccm einer konz. alkoholischen

Lösung, also etwa 5 g der Substanz, ein und blieb ganz gesund. — Das chemisch verwandte Safrol ist dagegen erheblich giftig; es ist schon S. 131 erwähnt worden.

Lit. Schroff, Ztschr. d. allg. österr. Apoth.-Vereins **1**, 1863 (Vanilleeisvergiftung). — Husemann, Toxik. Suppl. (Berlin 1867) p. 35 (über dasselbe). — Maurer, Rosenthal, Henoch, Fränkel, Ferber, Hirschberg etc., Pharm. Jbt. **7**, 1872; **8**, 1873; **9**, 1874 (über dasselbe). — E. Baumann & E. Herter, Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**, 1877, p. 244 (Paarung der Protokatechusäure). — C. Preusse, Ebenda Bd. **2**, 1878, p. 329 und Bd. **4**, 1880, p. 209 (über dasselbe). — Layet, La France méd. 1883, Nr. 44; Journ. de Pharm. et de Chim. **10**, 1884, p. 35. — P. Giacosa, Ann. di Chim. e di Farm. [4 ser.] **3**, 1886, p. 273. — C. Vaughan, Z. f. physiol. Ch. Bd. **10**, 1886, p. 146; Arch. f. Hyg. 1887, Heft 4; Practitioner **37**, 1886, p. 232. — Pr. A. Moore, New York med. Rec. **30**, 1886, p. 108 (die Vanille ist schuld an der Vanilleeisverg.). — F. H. Firth, Lancet 1887, jan., p. 213 (vanilleeisähnliche Verg. durch Milch, auf Tyrotoxikon beruhend). — Kales, Gibson, Morrow, Allaben, Schm. Jb. **213**, 1887, p. 248 (Kasuistik von Vanilleeisverg.). — O. Wimmer, Weitere exp. Unters. über das Piperonal. Diss. Berlin 1887. — A. Schultz, Ueber die Wirk. des Vanillins. Diss. Würzburg 1892. — James C. White, Boston med. and surg. Journ. 2 nov. 1893; Pharm. Journ. and Trans. 13 jan. 1894, p. 565. — Heffter, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 349. — W. N. Clemm, Med. Woche 1902, Nr. 49 (Vanillismus). — H. Kleist, Beitr. z. Kenntn. d. pharm. u. physiol.-chem. Verh. einiger flüchtiger Stoffe. Diss. Rostock 1903; Berichte von Schimmel & Comp. April 1903, p. 138.

7. **Salicin**, $C_{13}H_{18}O_7$, ist ein 1830 von Leroux entdecktes und 1839 von Piria zuerst chemisch genauer untersuchtes Glykosid in der Rinde vieler Weiden- und Pappelarten, besonders der Salix pentandra, S. Helix, S. praecox (Braconnot), S. alba, S. fragilis, S. purpurea etc. In geringerer Menge findet es sich auch in den Blättern, jungen Zweigen und weiblichen Blüten der Weiden, in den Blättern der Pappeln (Tischhauser), in den Blütenknospen der Spiraea Ulmaria (Buchner), sowie im Castoreum (Wöhler). Letztere Angabe ist sehr auffallend und bedarf dringend der Bestätigung. Da die Weidenrinde seit undenklicher Zeit therapeutisch benutzt worden war, kam auch das intensiv bitter schmeckende Salicin als Arzneimittel rasch in Aufnahme. In der Rinde der Pappeln, wie z. B. der Populus alba L., P. tremula, P. graeca, P. pyramidalis Spach. und der P. laurifolia Ledeb., findet sich neben Salicin das verwandte Glykosid **Populin**, $C_{20}H_{22}O_8$, welches seiner Struktur nach **Benzoylsalicin** ist. Unter Einwirkung von Salpetersäure von ganz bestimmter Konzentration entsteht aus dem Salicin ein neues Glykosid, das **Helicin**, $C_{13}H_{16}O_7$. Salix cinerea enthält **Salicinerein** und Salix discolor **Salinigrin**; letzteres liefert bei der Hydrolyse d-Glukose und **Metaoxybenzaldehyd.** Durch Emulsin wird das Salicin zerlegt nach der Formel

$$\underset{\text{Salicin}}{C_{13}H_{18}O_7} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Saligenin}}{C_7H_8O_2};$$

das **Saligenin** ist seiner Struktur nach **Salicylalkohol**, $C_6H_4<^{OH\,[2]}_{CH_2OH\,[1]}$.
Durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure wird das Salicin zerlegt nach der Formel

$$2\underset{\text{Salicin}}{C_{13}H_{18}O_7} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = 2\underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Saliretin.}}{C_{14}H_{14}O_3}$$

Bei der Oxydation mittels Kaliumdichromat und Schwefelsäure liefert das Salicin neben Ameisensäure und Kohlensäure **Salicylaldehyd,**

$C_6H_4<^{OH\,[2]}_{COH\,[1]}$, der auch **salicylige Säure** genannt wird. Im Organismus des Menschen und der Tiere wird das Salicin nach Marmé schon im Darm unter Einfluss spaltender Mikroben zerlegt. Nach Marmé, Grisson und anderen besitzen ferner Blut, Niere und Leber der Herbivoren enzymatische Spaltungskraft für unser Glykosid. Im allgemeinen zerlegen es Frösche und Pflanzenfresser bei Einspritzung unter die Haut besser und schneller als Fleischfresser. Der Mensch verträgt meist pro Tag Mengen von 10, ja selbst von 30 g ohne Schaden; nur bei einzelnen Individuen sind Nebenwirkungen wie Kopfschmerz, Schwindel, Tremor, Taubheit, Ohrensausen, Funkensehen, Heiserkeit, Pulsbeschleunigung, Atembeschleunigung, Angst, Verwirrtheit, Diarrhöe und Erbrechen (Lewin), Blutungen (Shaw) beobachtet worden. Die arzneiliche Wirkung erstreckt sich namentlich auf Gelenkrheumatismus. Im Harn hat man Salicin, Saligenin, Salicylaldehyd, Salicylsäure und Salicylursäure gefunden. An der Ausscheidung beteiligen sich ferner Schweiss, Speichel, Milch- und Thränenflüssigkeit.

Lit. Scheffer, Das Salicin. Diss. Marburg 1860. — Johanson, Beitr. z. Chemie der Eichen-, Weiden-, Ulmenrinden. Diss. Dorpat 1875 (Salix cinerea enthält nicht Salicin, sondern Salicinerein). — Baumann, Pflüg. Arch. Bd. **13**, 1876, p. 301 u. Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**, p. 244. — Marmé, Nachr. d. kgl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen 1878, Nr. 7 u. 9. — Buchwald, Ueber Wirkung und ther. Wert des Salicins. Breslau 1878. — Grisson, Ueber das Verhalten der Glykoside im Tierkörper. Diss. Rostock 1887, p. 54. — Shaw, Ther. Monh. 1890, p. 196. — Jacoby, Beitr. z. Chemie der Salixarten. Diss. Dorpat 1890 (Salix acutifolia Willd. enthält ein eigenartiges Glykosid). — L. Lederer, M. m. W. 1894, p. 619 u. 1895, p. 7 (Verwendung des Saligenins). — L. Lewin, Nebenwirkungen, zweite Aufl. Berlin 1898. — Jowett, Journ. Chem. Soc. 77, 1900, p. 707 (Salinigrin). — Jowett & Potter, Pharm. Journ. aug. 16, 1902 (Salicin u. Salinigrin).

8. Das **Salicylamid**, $C_6H_4<^{OH\,[2]}_{CONH_2\,[1]}$, veranlasst nach Harras beim Kaninchen im Gegensatz zum salicylsauren Natrium keine heftigen Krämpfe, sondern nur leichtes Zittern, dafür aber völlige sensible und motorische Lähmung bei Erhaltenbleiben der Reflexe. Wir haben schon S. 117 besprochen, dass nicht wenige Säureamide central lähmend wirken. Das **Salicyläthylamid**, $C_6H_4<^{OH\,[2]}_{CONH(C_2H_5)\,[1]}$, lähmt ebenfalls central. Das **Salicyldiäthylamid**, $C_6H_4<^{OH\,[2]}_{CON(C_2H_5)_2\,[1]}$, und das Methylsalicylsäurediäthylamid, $C_6H_4<^{OCH_3\,[2]}_{CON(C_2H_5)_2\,[1]}$, wirken nicht lähmend, oder wenigstens so schwach, dass diese Wirkung hinter einer krampferregenden fast völlig zurücktritt. Sie ähneln also in ihrer Wirkung wieder sehr dem salicylsauren Natrium.

Lit. P. Harras, Arch. internat. Ph. **11**, 1903, p. 431.

9. **Andere aromatische Säuren.** Die **Paraoxybenzoesäure** ist viel weniger giftig als die Salicylsäure, wirkt ihr aber qualitativ ähnlich. Im Organismus des Hundes kann sie sich nach Baumann & Herter mit Schwefelsäure, aber auch mit Glykokoll paaren; ein dritter Teil derselben geht unverändert mit dem Harn ab. — Die **Metaoxybenzoesäure** wirkt noch schwächer als die Paraverbindung. — Von

Kresotinsäuren existieren 10 Isomere, welche ebenso grosse Verschiedenheiten der Wirkung zeigen wie die Salicylsäure und ihre Isomeren; qualitativ wirken sie der Salicylsäure ähnlich. — Die **Phtalsäuren** oder Benzoldikarbonsäuren sind äusserst schwach wirksam und scheinen im Organismus zu zerfallen. Die **Oxyisophtalsäure** kommt spurweise als Verunreinigung in der Salicylsäure vor, ist aber keineswegs giftiger als die Salicylsäure und kann zur Erklärung übler Nachwirkungen der Salicylate nicht herangezogen werden. — Die **Ornithursäure** ist Dibenzoylornithin und entsteht nach Jaffé im Organismus von Vögeln nach Eingabe von Benzoesäure. Der Vogel paart eben nicht mit Glykokoll, d. h. mit Aminoessigsäure, zu Hippursäure, sondern mit Ornithin, d. h. mit Diaminovaleriansäure, zu Ornithursäure. Diese ist für ihn ungiftig. — **Phenylessigsäure** und **Phenylpropionsäure** sind Produkte der Eiweissfäulnis. Giebt man Hunden und Kaninchen Phenylessigsäure ein, so erscheint sie im Harn nach E. & H. Salkowski als Glykokollpaarling, den man **Phenacetursäure** nennt. Kleine Mengen dieses Paarlings finden sich nach den genannten Autoren stets im normalen Pferdeharn und manchmal sogar im Menschenharn. Sie ist ungiftig. — Die **Phenylaminopropionsäure** entsteht bei der Säurespaltung gewisser Eiweissarten (E. Schulze, E. Fischer), wurde von E. Schulze aber auch in etiolierten Lupinenkeimen gefunden. Sie führt auch den Namen **Phenylalanin.** — Die **Paraoxyphenylessigsäure** entsteht beim Faulen von Wolle, Eiweiss, Tyrosin. Im normalen Menschenharn kommt sie spurweis, nach Phosphorverg. aber reichlicher vor. — Die **Paraoxyphenylpropionsäure**, $C_6H_4<^{OH}_{CH_2CH_2COOH}$, oder **Parahydrokumarsäure** wurde von Baumann als das nächste Reduktionsprodukt des Tyrosins bei der Fäulnis und als Bestandteil des menschlichen Harns erkannt. Sie ist eines der Fäulnisprodukte des Eiweiss. Sie ist ungiftig. Die mit ihr isomere und ihr chemisch sehr nahe stehende **Phloretinsäure** ist ein Spaltungsprodukt des Phloretins und Phloridzins, welche beide ein erhebliches toxikologisches Interesse haben, da sie Glukosurie veranlassen und später deshalb noch genauer besprochen werden sollen. Auch die ebenfalls Glukosurie veranlassende **Orthonitrophenylpropionsäure** wird aus diesem Grunde später nochmals erwähnt werden. Sie geht beim Erwärmen mit alkalischen Reduktionsmitteln in Indigblau über; so wird es verständlich, dass sie den Organismus als Indoxylschwefelsäure und Indoxylglykuronsäure verlässt. Das **Tyrosin** ist **Paraoxyphenylaminopropionsäure.** Es entsteht bei der Spaltung von Eiweiss und Hornsubstanzen (durch Säuren, durch Alkalien, durch Trypsin, durch Fäulnisbakterien, durch Autolyse). Es findet sich in Keimpflanzen, ferner im Dünn- und Dickdarm während der Verdauung von Eiweissnahrung, im menschlichen Harn bei akuter gelber Leberatrophie und bei vorgeschrittener Phosphorverg. Bei mit Phosphor vergifteten Hunden ist es bis jetzt im Harn vergeblich gesucht worden. Nach dem Eingeben von Tyrosin bei Kaninchen finden sich im Harn nach Blendermann **Oxyparahydrokumarsäure** und andere eigenartige Stoffe. — Die Parahydrokumarsäure veranlasst mich, auf die schon S. 117 kurz erwähnte **β-Phenylakrylsäure,** $C_6H_5.CH:CH.COOH$, oder **Zimtsäure** nochmals einzugehen. Die zu ihr gehörige Oxysäure,

die **Orthooxyzimtsäure**, $C_6H_4<^{OH}_{CH:CH.COOH}$, heisst auch **Kumarsäure** und findet sich im Steinklee, Melilotus officinalis (Papilonac.). Das **Kumarsäureanhydrid**, $C_6H_4<^{O}_{CH:CH}>CO$, heisst auch **Kumarin** und findet sich als riechendes Prinzip in vielen Pflanzen teils präformiert, teils bildet es sich beim Welken derselben. So kommt es, dass das Heu danach riecht, das Gras aber nicht. Von Pflanzen, aus welchen Kumarin gewonnen werden kann, nenne ich die Tonkabohnen von Dipterix odorata Willd. (Papil.), den Waldmeister, Asperula odorata L. (Rubiac.), das amerikanische Labkraut, Galium triflorum Michx. (Rubiac.), die Früchte der Dattelpalme, Phoenix dactylifera L. (Palmae), das Ruchgras, Anthoxanthum odoratum L. (Gramin.) und andere Gräser, die Orchis odoratissima L. und andere Orchideen, das Harnkraut, Herniaria glabra L. und H. hirsuta L. (Alsinac.), die Gartenraute, Ruta graveolens L. (Rutac.), der Honigklee, Melilotus officinalis Lam. (Papil.), das Weichselholz, Prunus Mahaleb L. (Rosac.), die Wurzelknolle von Vitis sessilifolia Backer (Vitac.) etc. Die Wirkungen des in Wasser nur 0,2%, in alkoholischen Flüssigkeiten aber reichlicher löslichen Kumarins sind kaum als lokal die Schleimhäute reizende zu bezeichnen; wohl aber erfolgt eine Lähmung des Centralnervensystems. H. Köhler sah bei Warm- und Kaltblütern nach subkutaner und intravenöser Einspritzung Tod nach langdauerndem Koma eintreten. Carrey und Collas sahen in Frankreich bei 3 Pferden und 10 Schafen nach Genuss von Schoten und Samen des Melilotus officinalis unter Lähmungserscheinungen den Tod eintreten. Der nach Maitrank so oft beobachtete anhaltende Kopfschmerz beruht gleichfalls auf der die Gehirnthätigkeit herabsetzenden Wirkung des Kumarins. Es scheint den Körper zum Teil unzersetzt, teils durch Exspirationsluft, teils durch den Harn zu verlassen. — Ueber das als **Oxykumarin**, $C_9H_6O_3$, aufzufassende **Umbelliferon** und die ihm nahestehenden **Kumarole** siehe Bd. I, S. 141. — Mit der Zimtsäure isomer ist die **α-Phenylakrylsäure** oder **Atropasäure**, welche uns als Spaltungsprodukt des Atropins und als Umwandlungsprodukt der Tropasäure bei längerem Kochen interessiert. Die **Tropasäure** ist eine **Phenyloxypropionsäure**. — Die **Oxymandelsäure** wurde von Schultzen & Ries in mehreren Fällen von akuter gelber Leberatrophie im Harn neben Tyrosin gefunden. Baumann erhielt aus dem Harn bei Phosphorvergiftung eine Säure, welche höchstwahrscheinlich ebenfalls Oxymandelsäure war. Sie hat die Formel $C_6H_4<^{OH}_{CHOH.COOH}$. Die ihr nahe verwandte **Mandelsäure**, $C_6H_5CHOH.COOH$, lässt sich aus Amygdalin darstellen und hat davon ihren Namen. Das **Amygdalin** ist seiner Struktur nach **Mandelsäurenitrildiglukose**, $C_6H_5CHO(C_{12}H_{21}O_{10})CN$. Behandelt man das Amygdalin mit Zymase, so zerfällt es in Glukose und **Mandelsäurenitrilmonoglukose**, $C_6H_5CHO(C_6H_{11}O_5)CN$. Dieses kann durch Emulsin dann in der bekannten Weise weiter zerlegt werden. Vergl. darüber S. 116. — Die **Dioxyphenylessigsäure** oder **Homogentisinsäure** findet sich im Menschenharn bei der sogen. Alkaptonurie. Durch den Gehalt an dieser Säure bräunt sich solcher Harn beim

Stehen an der Luft und wirkt auf alkalische Kupferlösung stark reduzierend. Die nur um ein $-CH_2$ ärmere **Gentisinsäure,** welche schon S. 142 erwähnt wurde, hat die Formel $C_6H_3\left\{\begin{array}{l}OH\ [5]\\ OH\ [2]\\ COOH\ [1]\end{array}\right.$ und die Homogentisinsäure demnach die Formel $C_6H_3\left\{\begin{array}{l}OH\ [5]\\ OH\ [2]\\ CH_2COOH\ [1]\end{array}\right.$. In selteneren Fällen enthält der Harn bei Alkaptonurie **Dioxyphenylmilchsäure,** $C_6H_3\left\{\begin{array}{l}OH\\ OH\\ C_2H_3(OH)COOH\end{array}\right.$, welche auch **Uroleucinsäure** heisst. Auch diese ist ungiftig.

Lit. Weismann, Z. f. ration. Med. Bd. **3**, 1857, p. 332 (Kumarin). — H. Köhler, Med. Cbl. 1875, p. 867 u. 881 (über dasselbe). — E. Baumann & E. Herter, Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**, 1877, p. 244 (Paraoxybenzoesäure). — Carrey & Collas, Arch. d. Pharmacie Bd. **227**, 1889, p. 959. — Juvalta, Z. f. physiol. Ch. Bd. **13**, 1889, p. 26 (Phtalsäure). — E. Fischer, Chem. Ber. Jg. **28**, 1895, Bd. II, p. 1508 (Mandelnitrilglykosid). — Die physiologisch-chemische Lit. siehe bei Thierfelder.

19. Gerbsäuren.

Unter dem Namen Gerbsäuren, richtiger *Gerbstoffe*, fasst man eine Anzahl im Pflanzenreiche verbreiteter wasserlöslicher Stoffe zusammen, welche folgende Eigenschaften haben: Erstens *verfärben* und *zersetzen* sie sich in alkalischer Lösung sehr leicht. Zweitens geben sie mit *Ferrisalzen* grünschwarze oder blauschwarze Verbindungen (Tinten). Drittens *fällen* sie Lösungen von Alkaloiden, von gewissen Glykosiden, von Leim und von Eiweiss in Gestalt sehr voluminöser Flocken. Viertens verbinden sie sich mit frischem *Bindegewebe* zu einer sehr widerstandsfähigen und gegen Fäulnis resistenten Masse, welche wir *Leder* nennen. Diese Verbindung ist nur eine lockere, denn sie ändert die Struktur des Bindegewebes nicht und man kann noch nach langer Zeit die Gerbstoffe wieder herauslösen. Fünftens *schmecken* selbst sehr verdünnte Lösungen aller Gerbstoffe *zusammenziehend* und davon heisst die ganze Gruppe derartiger Stoffe in der Pharmakotherapie *Adstringentien*. Sechstens wirken konzentriertere Lösungen der Gerbsäuren auf Mund, Schlund, Speiseröhre, Magen und Dünndarm *lokal schädigend*, ja *ätzend*, und darum verdienen sie hier am Schlusse der organischen Säuren eine Erwähnung, obwohl sie keineswegs eigentliche Säuren sind. Die Chemie teilt sie in mindestens zwei Gruppen, welche nach *Kunz-Krause* als *Glykotannoide* und als *nicht glykosidische Tannoide* bezeichnet werden.

1. Von den **nicht glykosidischen Tannoiden** ist ärztlich das wichtigste die **Galläpfelgerbsäure,** $C_{14}H_{10}O_9 + 2H_2O$, welche als **Acidum tannicum** oder **Tannin** in allen Ländern offizinell ist. Die Bildung der *Galläpfel* oder *Gallen*, *Gallae*, wird durch den Stich der *Gallwespe*, *Cynips Gallae tinctoriae Olivier*, an jungen Trieben, Blättern und Früchten der in Asien einheimischen *Färber-*

eiche, Quercus lusitanica var. infectoria Lam. bedingt. Das Tannin ist hier also ein pathologisches Produkt der Pflanzen; in normalen Pflanzen findet sich echtes Tannin nur vereinzelt, nämlich vielleicht in den Blättern des chinesischen Thees und im Rotwein, sicher aber im Gerbersumach, Rhus coriaria L. (Anacardiac.) und in den Algarobilli, d. h. den Früchten von Pithecolobium parvifolium Benth. (Legum.). Seiner Struktur nach ist das Tannin **Digallussäureanhydrid,** und deshalb muss die **Gallussäure,** $C_7H_6O_5 + H_2O$, **Acidum gallicum,** hier gleich mit erledigt werden. Sie ist eine der drei bekannten **Trioxybenzoesäuren** und hat die Formel

$$C_6H_2\begin{cases} OH\,[5] \\ OH\,[4] \\ OH\,[3] \\ COOH\,[1] \end{cases}$$

. Sie findet sich neben eigentlichen Gerbstoffen in den Galläpfeln, im chinesischen Thee, in den Bärentraubenblättern (vergl. S. 129), in den Zweigen des eben erwähnten Gerbersumachs, hier sogar bis 11 %, in den Dividivischoten von Caesalpinia coriaria (Caesalpiniac.), in den Arnicablüten, in der Granatwurzelrinde etc. Aus dem Tannin lässt sie sich durch Kochen mit verdünnten Säuren leicht darstellen; ebenso entsteht sie beim Schimmeln der Tanninlösungen. In Wasser löst sie sich in der Kälte nur 1 : 130, bei Kochhitze aber 1 : 3; sie ist auch in Alkohol und in Aether löslich. Die wässerigen Lösungen der Gallussäure reduzieren Gold- und Silbersalze und färben Eisenoxydsalzlösungen blauschwarz. Dies thut auch das Tannin. Betreffs der sonstigen Reaktionen des Tannins sei auf Bauer und auf Rost verwiesen. Auf Fehlingsche Lösung wirkt Gallussäure nicht ein; auf Leim-, Eiweiss-, Alkaloid- und Glykosidlösungen wirkt sie nicht fällend und daher auch auf die Schleimhäute des Intestinaltraktus viel weniger schädigend als die Gerbstoffe. Ammoniakalische Pikrinsäurelösung wird von ihr erst rot, dann grün gefärbt; Cyankaliumlösung wird von ihr gerötet; ein Gemisch von Bleiessig und verd. Kalilauge wird von ihr beim Schütteln mit Luft karminrot gefärbt. Diese letzte Reaktion teilt sie mit dem Tannin. Von den Verbindungen der Gallussäure ist das Bismutum subgallicum oder **Dermatol** die am häufigsten gebrauchte. In den wenigen Fällen, wo dies Präparat schädlich gewirkt hat, ist diese Schädigung nicht durch die Gallussäure, sondern durch das darin enthaltene Wismut bedingt worden. Bei dem von Bauer unter meiner Leitung an Tierversuchen studierten **Gallanol** oder Gallussäureanilid ist ebenfalls die Gallussäurekomponente ungiftig. Den Organismus durchwandert die in grossen Dosen eingegebene Gallussäure zum Teil unverändert und erscheint als solche im Harn, wo sie durch Eisenchlorid leicht nachweisbar ist. Von schwereren Vergiftungserscheinungen wird nirgends berichtet. Die Frage nach dem pharmakologischen und physiologisch-chemischen Verhalten des Tannins im Organismus hat für uns Aerzte viel mehr Interesse als die des Verhaltens der Gallussäure. Schon Wöhler (1827) und Mitscherlich (1843) fanden, dass nach reichlicher innerlicher Darreichung von Tannin der Harn des nächsten Tages sich mit Eisenchlorid bläut. Frerichs, Schultzen und andere zeigten aber bald, dass diese Bläuung nicht auf unzersetztes Tannin bezogen werden darf, sondern durch Gallussäure, vielleicht auch

durch Spuren von Pyrogallussäure bedingt ist. Eine adstringierende Wirkung auf die Muskulatur will Lewin, der sich sehr eingehend mit dem Tannin beschäftigt hat, und eine ebensolche auf die Niere Ribbert nachgewiesen haben. Stockmann in Schottland und Mörner in Deutschland haben jedoch unabhängig voneinander jede resorptive Wirkung des innerlich verabfolgten Tannins im Sinne einer Adstriktion wieder in Frage gestellt, da beide zeigten, dass schon im Darmkanal Tannin bezw. Natrium tannicum bei Hunden und Menschen teilweise (Stockmann) oder sogar völlig (Mörner) zerlegt wird, und da dem Natrium tannicum, selbst wenn es resorbiert würde, adstringierende Wirkungen auf entfernte Organe nicht zukommen. Behinderung der Auswanderung der Leukocyten bei dem Cohnheimschen Versuche (vergl. S. 4) will jedoch Heinz durch Natrium tannicum bewiesen haben. Im Harn und Kot fanden Mörner, Bauer und Rost im Gegensatz zu Lewin und zu Stockmann niemals unzersetztes Tannin. Auf die Gefässe überlebender Organe wirkt Natrium tannicum, wie ich mit Thomson feststellen konnte, nicht etwa verengend, sondern erweiternd. Ich habe mit Bauer auch die Frage des Verhaltens des Tannins bei Umgehung des Magendarmkanals geprüft. Bei Einspritzung verdünnter deutlich alkalischer Lösungen von Natrium tannicum trat bei Hunden und noch stärker bei Katzen langsam Somnolenz ein, welche binnen einiger Tage tötete. Die kleinste letale Dose bei dieser Applikationsform betrug 36 mg pro kg Katze und 100 mg pro kg Hund. Konvulsionen traten nur bei noch grösseren Dosen ein. Der Harn enthielt bei Katzen manchmal Methämoglobin und bei Hunden Gallenfarbstoff. Die Sektion ergab einzelne Blutaustritte, z. B. unter der Pleura, unter dem Endokard des linken Ventrikels und in der Magenschleimhaut. Mikroskopisch zeigte namentlich die Leber regelmässig Veränderungen, nämlich Stauung im Centrum des Acinus, Degeneration der Leberzellen und Ablagerung von dunklem Pigment in denselben, endlich kleine Blutaustritte ins Lebergewebe. In der Milz, den Mesenteriallymphknoten und auch in der Leber wurde Hämosiderin gefunden. — Von den arzneilich benutzten modernen Derivaten des Tannins, wie **Tannalbin, Tannoform** und **Tannopin** sind Vergiftungen bisher nicht veranlasst worden und auch nicht recht denkbar. Sie sind sämtlich deshalb ungiftiger, weil ihnen die lokal zelltötende und ätzende Eigenschaft des Tannins abgeht. An Tieren ist namentlich das **Tannigen** oder **Acetyltannin** genau geprüft worden. Nach H. Meyer, Fr. Müller, Bauer und Rost wird es bei innerlicher Darreichung, nachdem es den Magen als unschädlicher Fremdkörper durchwandert hat, im Dünndarm verseift, und zwar bei Katzen unvollständig, bei Hunden, Kaninchen, Tauben und Menschen aber vollständig. In dem menschlichen Kote liess sich, was für die praktische Medizin wichtig ist, unzweifelhaft freigewordenes Tannin nachweisen, während bei innerlicher Eingabe von Tannin dies niemals der Fall ist. Im Harn kann Gallussäure enthalten sein. Bei Einspritzung ins Blut fand Bauer das Tannigen nur halb so giftig als das Tannin. Die Zerlegung unter Bildung von Gallussäure fand auch bei dieser Applikationsweise statt. Die durch Wasserabspaltung und teilweise Oxydation aus dem Tannin entstehende **Ellagsäure,** $C_{14}H_6O_8$, ist in Wasser unlöslich, löst sich aber in schwachen Alkalien. Sie hat daher keinen Tintengeschmack und wirkt wie Tannigen.

Sie kommt unter dem Namen **Gallogen** seit kurzem in den Handel. Giftige Wirkungen hat sie bei innerer Darreichung nicht, wohl aber wirkt sie genügend adstringierend.

2. Die **Glykotannoide** sind im Gegensatz zum Tannin stets normale Bestandteile der betreffenden Pflanzen. Bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren, sowie bei der enzymatischen Zerlegung in trocknenden Rinden und bei der bakteriellen Zersetzung liefern sie Zucker und mehrwertige Phenolsäuren oder deren Derivate, wie Gallussäure, Ellagsäure, Kaffeesäure oder kompliziertere, für die Pharmakognosie wichtige, gefärbte harzige Produkte, die Phlobaphene, wie Chinarot, welche wohl anhydridische Derivate von Phenolsäuren sind. Da die Glykotannoide toxikologisch nur von geringer Bedeutung sind, fasse ich mich sehr kurz. Die **Kaffeegerbsäure** findet sich in Blättern und Bohnen des arabischen Kaffees, Coffea arabica L., in den Matéblättern von Ilex paraguayensis St. Hil. (als Mategerbsäure), in den Strychnossamen (als Igasursäure) und in der Caincawurzel von Chiococca racemosa H. et B. (Rubiac.). Sie spielt bei der antidotarischen Therapie mit schwarzem Kaffee, über welche Bd. I, S. 75 geredet worden ist, eine wichtige Rolle als Fällungsmittel für Alkaloide, Glykoside und Metallsalze. Eisenchlorid färbt bezw. fällt ihre Lösungen grünschwarz. Ammoniakalisches Silbernitrat erzeugt auch in sehr dünnen Lösungen eine prachtvolle grüne Fluorescenz. Ihrer Struktur nach ist die Kaffeegerbsäure der **Diglukosyläther der Kaffeesäure**; sie zerfällt demgemäss nach der Formel

$$\underset{\text{Kaffeegerbsäure}}{C_{21}H_{28}O_{14}} + \underset{\text{Wasser}}{2\,H_2O} = \underset{\text{Kaffeesäure}}{C_9H_8O_4} + \underset{\text{Glukose.}}{2\,C_6H_{12}O_6}$$

Die nicht gerbend wirkende **Kaffeesäure** ist ihrer Struktur nach **Dioxyzimtsäure.** — Die **Fabianagerbsäure** findet sich nach Kunz-Krause in den Blättern der Fabiana imbricata R. et P. (Solanac.). Sie färbt sich mit Eisenchlorid grün und bei nachträglichem Natriumkarbonatzusatz blutrot. Bei hydrolytischer Spaltung entsteht ein inaktiver reduzierender Zucker und die der starken Fluorescenz ihrer ammoniakalischen Lösung wegen schon in Bd. I, S. 141 erwähnte **Chrysatropasäure.** — Eine dritte Gerbsäure unserer Gruppe ist die **Chinagerbsäure** der echten Chinarinden. Sie darf nicht mit der **Chinasäure** verwechselt werden, welche nicht zu den Gerbsäuren gehört und ihrer Struktur nach **Hexahydrotetraoxybenzoesäure,** $C_6H(OH)_4(COOH)H_6$, ist. Sie kommt ebenfalls in den Chinarinden, sowie in den Kaffeebohnen und in vielen Futterpflanzen unserer Haustiere vor. Sie geht im Organismus in Hippursäure über und wurde deswegen schon S. 116 erwähnt. Ihr Lithionsalz kommt als **Urosin,** ihr Piperidinsalz als **Sidonal,** ihr Harnstoffsalz als **Urol** und ihr Anhydrid als **Neusidonal** in den Handel und sollen bei Gicht von Nutzen sein. Giftige Wirkungen besitzt die Chinasäure nicht. Die Chinagerbsäure zerfällt bei hydrolytischer Zerlegung in Glukose und in ein Phlobaphen, welches schon längst unter dem Namen **Chinarot** bekannt ist und welches beim Schmelzen mit Kali Protokatechusäure und Essigsäure liefert. Die **Ratanhiagerbsäure** zerfällt bei analoger Zerlegung in Zucker und in **Ratanhiarot.** Letzteres liefert beim Schmelzen mit Kali Protokatechusäure und Phloroglucin. Dieselben zwei Stoffe liefert bei der Kalischmelze das **Filixrot,** d. h.

das Phlobaphen der Wurzel von Aspidium Filix Mas. Die **Granatrindengerbsäure** liefert bei der Hydrolyse Zucker und Ellagsäure. In der Wurzelrinde sind verwandte, aber nicht identische Gerbsäuren enthalten und in der Fruchtschale des Granatapfels noch andere. Mehrere dieser Granatgerbsäuren liefern bei der Hydrolyse ausser Ellagsäure auch noch Gallussäure. Die gleichen Spaltungsprodukte liefern einige der **Myrobalanengerbsäuren** von Terminalia Chebula Retz. (Combretac.). Die eben mehrfach erwähnte **Ellagsäure,** $C_{14}H_6O_8 + 2H_2O$, findet sich auch in der Eichenrinde, Fichtenrinde und in den Galläpfeln, sowie merkwürdigerweise in grossen Mengen in den als echte Bezoare früher arzneilich benutzten Darmkonkretionen der persischen Bezoarziege. Sie kann auch aus Galläpfelgerbsäure und aus Gallussäure dargestellt werden. — Zum Schluss sei anhangsweise noch die technisch und arzneilich wichtige **Eichenrindengerbsäure** genannt, welche man früher ebenfalls für ein Glykotannoid erklärte, während man jetzt bestreitet, dass sie bei ihrer Spaltung Zucker liefert. Jedenfalls ist, auch wenn sie nicht glykosidisch ist, an der Existenz eines Phlobaphens, des **Eichenrindenrots,** in der getrockneten Rinde nicht zu zweifeln. Die Eichenrindengerbsäure liefert beim Schmelzen mit Kali Essigsäure, Protokatechusäure und Phloroglucin. Ihre adstringierenden Wirkungen sind sehr starke.

Lit. F. Wöhler & F. Frerichs, Liebigs Annalen d. Ch. Bd. **65**, 1848, p. 335. — Schultzen, Arch. An. u. Phys. Jg. 1863, p. 25. — Rosenstirn, Würzburger pharmak. Untersuch. Bd. **2**, 1875, p. 78 (über die örtliche Einwirkung sogen. Adstringentien). — G. Fikentscher, Ueber die Wirk. von Adstringentien auf die Gefässe der Zungenschleimhaut des Frosches. Diss. Erlangen 1877. — Baumann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**, 1877, p. 263. — H. Lewin, Virch. Arch. Bd. **81**, 1880, p. 74 u. D. m. W. 1882, Nr. 6. — Ribbert, Med. Cbl. 1882, Nr. 3, p. 36. — Briese, Ueber die Wirk. des Natron tannicum. Diss. Greifswald 1882. — H. Thomson, Petersb. m. W. 1887, Nr. 27 u. 28. — R. Stockmann, Brit. med. Journ. 1886, vol. **2**, p. 1077 (Wirk. der Galluss., Katechugerbs. u. Ratanhiagerbs. auf die Gefässe des Frosches u. der Säugetiere; physiol.-chem. Verhalten des Tannins). — Heinz, Virch. Arch. Bd. **116**, 1889, p. 220. — E. Harnack, B. kl. W. 1889, Nr. 26, p. 581 (über den Begriff der adstringierenden Wirk.). — Schütz, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 202 (über sekretionshemmende u. sekretionsbefördernde Wirk.). — Mörner, Z. f. physiol. Ch. Bd. **16**, 1892, p. 255. — Arth. v. Vorkampff-Laue, Beiträge zur Kenntnis des Methämoglobins u. seiner Derivate. Diss. Dorpat 1892 (auf Blutlösungen wirkt Tannin methämoglobinbildend). — Walliczek, Bakt. Cbl. Bd. **15**, 1894, Nr. 23 (die baktericiden Eigenschaften der Gerbsäure). — H. Meyer, D. m. W. 1894, Nr. 31 (Tannigen). — Fr. Günther, Ber. d. pharm. Ges. Jg. **5**, 1895, Heft 11 (das optische Verhalten u. die chem. Konstitution des Tannins). — Schiff, Chem. Ztg. 1895, Nr. 75 (optisches Verh. des Tannins). — Vict. Bauer, Beiträge zur Kenntnis des Tannins u. einiger verwandten Substanzen. Diss. Dorpat 1896. — E. Harnack, Arch. der Pharmacie Bd. **234**, 1896, p. 537 (Bleizuckerreaktion). — Ant. Seyda, Chem.-Ztg. 1898, p. 1085 (Goldreaktion). — Kunz-Krause, Chem. Ber. Jg. **30**, 1897, Bd. 2, p. 1617. — E. Rost, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1897, p. 346 (über Ausscheidung von Tannin, Tannigen, Tannalbin). — R. Stockmann, Ebenda Bd. **40**, 1898, p. 147 (durch neue Versuche bestätigt St. den Uebergang des Tannins in den Harn von Kan.). — Brühl, Roscoe-Schorlemmer Lehrb. d. org. Chem. Teil **6** (Braunschweig 1901), p. 663 (hier die gesamte chem. Lit. über die Glykotannoide). — Procter, Chem.-Ztg. 1901, Rep. p. 291 (Vergleich der verschiedenen Gerbstoffbestimmungsmethoden). — A. Nestler, Z. f. Unters. der Nahrungs- u. Genussm. 1903, p. 1032 (Viridinsäure, ein Oxydationsprodukt der Kaffeegerbsäure, welches zum Nachw. der Kaffeegerbsäure verwertet werden kann).

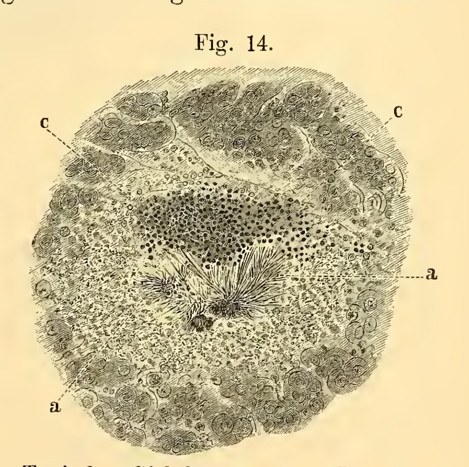
20. Harnsäure.

Als zweiter Anhang an die Reihe der Säuren, welche grob anatomische Wirkungen hervorbringen, mag die Harnsäure, Acidum uricum, folgen, obwohl sie wie Karbolsäure und Gerbsäure keine Säure ist, und obwohl sie nur endogene Intoxikation veranlasst. Mit der Nahrung eingeführt ist sie für Menschen und Tiere relativ ungiftig. Ihrer Struktur nach ist sie ein Derivat des den Kernen der Gewebszellen und weissen Blutkörperchen entstammenden Purins, $C_5H_4N_4$, und zwar Trioxypurin, $C_5H_4N_4O_3$. Wir werden sie daher später bei Besprechung der wichtigeren Stoffwechselprodukte in der Gruppe der Purinsubstanzen wieder zu erwähnen haben. Hier ist nur zu sagen, dass die Harnsäure im Organismus des Menschen einerseits durch Abbau der Nukleinsubstanzen, andererseits aber vielleicht auch auf synthetischem Wege gebildet werden kann. Gleichgültig, ob zu wenig Harnsäure zerstört oder zuviel derselben gebildet wird, stets entsteht ein und dieselbe hier zu besprechende Krankheit, die Gicht, Arthritis urica s. uratica, und veranlasst lokale Gewebsalterationen an verschiedenen Körperstellen, welche bis zur völligen Gewebsabtötung, zur gichtischen Nekrose führen. Die in Rede stehende Krankheit kommt vorwiegend bei männlichen Individuen von mehr als 30 Jahren, den begüterteren Volksschichten angehörend, vor. Sie fehlt im tropischen Afrika und ist in England besonders häufig. Die Disposition dazu ist, wie auch bei anderen Stoffwechselkrankheiten, erblich, kann aber durch chronische Bleivergiftung erworben und dann auf die Kinder vererbt werden (Th. Oliver). Der oft hervorgehobene Zusammenhang der Gicht mit Alkoholismus gilt nach Ebstein für Bier nicht, vielleicht aber wohl für starke Weine. Von Krankheiten, welche zu Gichtanfällen führen, sind Syphilis und Influenza die wichtigsten. Im menschlichen Körper kommt die zweibasische Harnsäure unter Umständen in Form verschiedener Reihen von Salzen vor, in deren Benennung keineswegs Einheitlichkeit herrscht. Es empfiehlt sich mit Tollens & Ebstein folgende Salze zu unterscheiden: 1. Dinatriumurat, $C_5H_2N_4O_3Na_2 + H_2O$, auch neutrales harnsaures Natron genannt, obwohl es keineswegs neutral, sondern stark alkalisch reagiert. Das entsprechende Kaliumsalz hat die Formel $C_5H_2N_4O_3K_2$. Diese beiden Salze sind die „normalen“ Salze der Harnsäure, werden aber aus ihren Lösungen durch CO_2 in Gestalt ihrer sauren Salze ausgefällt, welche weniger leicht löslich sind. Das normale Kaliumsalz löst sich bei 16° C. in 36 T. Wasser, das normale Natriumsalz in 62 T. 2. Mononatriumurat, $C_5H_3N_4O_3Na + 1^1/_2H_2O$, auch saures harnsaures Natron genannt, obwohl es keineswegs sauer reagiert. Die Engländer nennen es nach dem Vorgange von Roberts Natriumbiurat. Es löst sich bei Zimmertemperatur nur 1:1100—1200 und das entsprechende Kaliumsalz, $C_5H_3N_4O_3K$, bei 1:700—800. Das entsprechende Ammoniumsalz, $C_5H_3N_4O_3(NH_4)$, findet sich in manchen Harnsteinen und in den Exkrementen vieler Vögel und Schlangen. Es bildet sich auch im faulenden Menschenharn. 3. $C_5H_3N_4O_3Na + C_5H_4N_4O_3$, Heminatriumurat, von Roberts Natriumquadriurat genannt. Dieses Doppelsalz bildet sich beim Abkühlen urat-

reicher Harne zunächst und fällt als Sedimentum lateritium pulverförmig zu Boden. Bei längerem Stehen wandelt sich dieses Ziegelmehlsediment chemisch und morphologisch unter Abscheidung grosser, viel dunkler gefärbter Harnsäurekrystalle um. Ich habe nur einen einzigen Fall gesehen, wo eine Dame dauernd wohlgeformte Krystalle von Harnsäure entleerte; diese waren aber ausnahmslos viel kleiner und stets farblos. Im Blute kann die Harnsäure nur als Mononatriumurat, d. h. als saures harnsaures Natron zirkulieren, denn das Dinatriumsalz wird schon durch Kohlensäure eines Moleküls Natrium beraubt werden. Die Löslichkeit der freien Harnsäure, von der wir täglich je nach der Nahrungs- und Lebensweise 0,2—2,0 g nach Bunge als Urat im Harn ausscheiden, ist sehr gering. Ein Gramm derselben braucht bei Zimmertemperatur 14 Liter Wasser und bei Körpertemperatur immer noch 7—8 Liter. Das Mononatriumurat, welches für uns hauptsächlich in Betracht kommt, löst sich, wie wir sahen, etwas besser, das Kaliumsalz noch besser; die Salze der alkalischen Erden dagegen sind weit weniger löslich als die Alkalisalze. Die phosphorsauren Alkalien spielen bei der Lösung der Harnsäure in der Wärme (nicht in der Kälte) ganz dieselbe unterstützende Rolle wie bei der Absorption der Kohlensäure im Blute und in den Geweben. Bei den Gichtikern reicht aber auch diese Unterstützung nicht hin, um die Gesamtmenge der Urate gelöst zu halten. Zum Verständnis der dadurch bedingten Störungen thut man gut mit Ebstein primäre Gelenkgicht und primäre Nierengicht zu unterscheiden. Erstere ist die gewöhnliche Form der hereditär belasteten Familien. Sie tritt anfallsweis mit Schwellung und heftigen Schmerzen auf. Den Zerfall der den Anfall bedingenden Nukleinmassen zu Uraten verlegt Ebstein in die Muskeln und in das Knochenmark der Extremitäten. Die mit der Lymphe abströmenden Urate passieren die Saftkanälchen der Gelenkknorpel und -kapsel sowie des periartikulären Gewebes. Durch irgend eine Gelegenheitsursache entsteht nun hier Stockung des Stroms der giftbeladenen Lymphe und schon diese lokalisierte Uratstauung führt nach Ebstein zunächst zu heftigen Schmerzen und Schwellung, alsdann zur Nekrose des benachbarten Gewebes. Zur Ausscheidung von unlöslich werdenden harnsauren Salzen (Uratdeposite) und reaktiver Entzündung mit Rundzellenanhäufung kommt es nach diesem Autor erst sekundär, nachdem das Gewebe bereits schwer geschädigt ist. His und Aschoff wollen umgekehrt die Uratausscheidung als das Primäre und die Degeneration des Gewebes als das Sekundäre aufgefasst wissen, ohne dass ich ihnen jedoch nach meinen Tierversuchen durchweg beistimmen könnte. Bei dem bekannten pathologischen Anatomen Jul. Cohnheim, welcher wohl 20 schwere Gichtanfälle durchgemacht hatte, fand sein Freund Weigert bei der Sektion alle befallen gewesenen Gelenke ganz normal. Bei künstlicher Ueberladung des Tierkörpers mit Uraten fanden Ebstein, Schreiber & Zaudy bei Versuchstieren typische Nekroseherde in der Leber, im Herzmuskel, in den Lungen. Fig. 14 zeigt einen solchen Herd, welchen die Genannten in der Leber des Hahnes durch Ureterenunterbindung erzeugten. Man sieht büschelförmige Krystallnadeln (a) von Mononatriumurat und darüber einen Herd von Rundzellen (c). Rings um die Krystalle sind die Leberzellen abgestorben und zu Detritus zerfallen;

die Kerne sind wohl zum Teil noch vorhanden, aber nicht mehr färbbar. Wie weit die Krystalle schon in vita vorhanden waren, ist schwer festzustellen; die Hauptmenge der in mikroskopischen Präparaten sichtbaren Nadeln ist meist erst nach dem Tode auskrystallisiert. In Bd. I, Fig. 15 auf S. 82 habe ich einen Schnitt durch die Niere eines Versuchshahnes derselben Autoren wiedergegeben, bei dem durch Einspritzen von chromsaurem Kalium die Niere geschädigt ist (vergl. in diesem Bande S. 55). Nur in diesem Falle töten die Urate des Harns bei Ureterenabbindung die Epithelzellen der Harnkanälchen beim Vogel ab, während die normale Vogelniere gegen die Urate, welche hier fortwährend in konzentrierter Form abgesondert werden, immun ist. Wir sehen in Bd. I, Fig. 15, zahlreiche Nadeln von Mononatriumurat das Gewebe völlig verdecken. Nach Auflösung derselben erkennt man, dass die Epithelzellen degeneriert sind; in der Peripherie sieht man Leukocytenanhäufung. Die schädigende Wirkung der Harnsäure bezw. ihres Mononatriumsalzes auf die Niere des Kaninchens, das nicht an die enormen Harnsäuremengen der Vögel gewöhnt ist, lässt sich auch ohne Zuhilfenahme von Chromatnephritis nach Ebstein & Nicolaier sehr gut darthun. Es kommt nämlich nach intravenöser, subkutaner und intraperitonealer Einverleibung des Giftes bei dieser Tierart zu Ansammlung von Uratsphärolithen in den Sammelröhren, deren Epithelien der völligen Zerstörung anheimgefallen sind. Unsere Fig. 15, welche wir Ebstein entlehnen, zeigt diese Konkremente sehr deutlich. Spritzt man die Uratlösung in die Gelenke von Säugetieren, so erhält man mit Nekrose verbundene Entzündung der Synovialmembran und des periartikulären Gewebes. Der Mensch bekommt bei der Gicht ganz analoge Veränderungen der Gelenke, die sich mit Ablagerung immer reichlicherer Uratmassen kombinieren können. Man nennt diese schon von aussen fühlbaren Massen gichtische Tophi. Dieselben können unter Nekrose der sie umgebenden Weichteile nach aussen durchbrechen. Wie schwer entstellt die Glieder durch solche Tophi werden können, zeigen Fig. 16 und 17, welche dem Garrodschen Gichtwerke entnommen sind. In Fig. 16 sitzen die Uratmassen in der oberhalb des Olekranon gelegenen Bursa, wie denn überhaupt die Schleimbeutel sich den Gelenken analog verhalten. Sehr häufig entwickeln sich auch am äusseren Ohr Tophi. Auch Organe, welche keine Ablagerungen zeigen, werden doch durch die Zirkulation des Giftes im Blute geschädigt, so z. B. die Haut, der Magendarmkanal und das Gehirn. Die bekannteste Form, in welcher sich die Erkrankung der Haut bei Gichtikern äussert, ist die gichtische Psoriasis, obwohl noch Männer wie Garrod den Zusammenhang dieser beiden Krankheiten

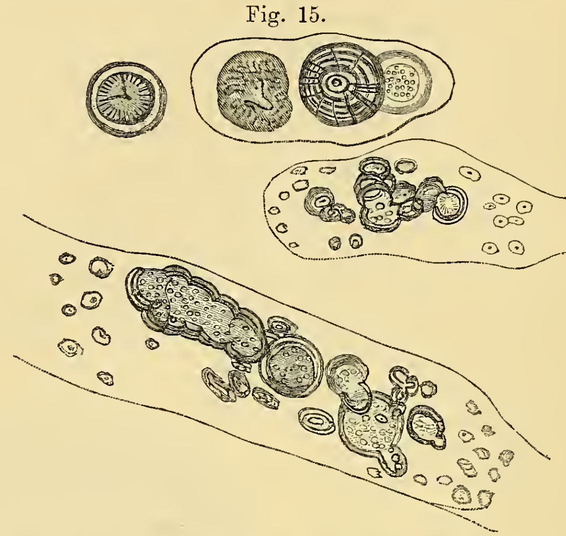
Fig. 14.



Typischer Gichtherd aus der Leber des Hahnes.

bestreiten. Die Franzosen reden ferner von einer Folie goutteuse, die unter der Form einer depressorischen Psychose verläuft. Der

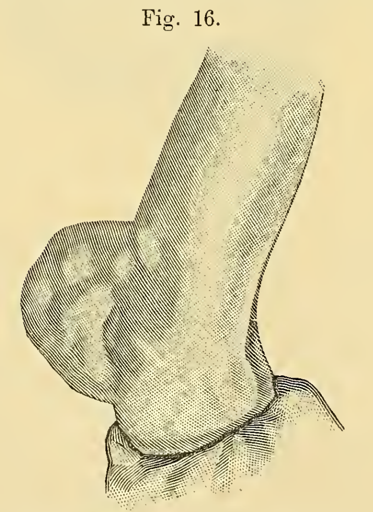
Fig. 15.



Uratsphärolithen aus den Sammelröhren der Kaninchenniere bei Uratvergiftung.

grosse Chemiker Berzelius, welcher an schwerster Gicht litt, hatte häufig leichte „nervöse Gichtanfälle", die nicht bis zur Psychose sich

Fig. 16.



Tophus am Ellenbogen desselben Patienten, von dem auch Fig. 17 stammt.

Fig. 17.



Durch Tophi entstellte Hand eines englischen Gichtikers.

steigerten, die ihn aber doch seelisch so niedergeschlagen machten, dass die ihm sonst so liebe Arbeit den äussersten Widerwillen erregte. Bei der Ausscheidung der Harnsäure läuft der Gichtiker endlich noch

Gefahr, Steinbildung in den Harnwegen zu bekommen. Diese Steine können reine Uratsteine sein, können sich aber auch mit Oxalaten kombinieren. Vergl. S. 82, Fig. 9. Während des Gichtanfalles kann die Harnsäuremenge des Harns vermehrt, aber auch vermindert sein. Wäre immer letzteres der Fall, so könnte man die Gicht als Harnsäurestauung im Sinne Garrods auffassen. Nach meiner Erfahrung ist dies jedoch keineswegs die Regel, sondern Ausnahme.

Ther. Von rein äusserlichen Mitteln sind Schwefelschlammbäder, Einwicklungen in Ichthyolschafwolle und ähnliche leicht verständlich und sehr üblich. Gegen die Schmerzen des Anfalls kommen die Narkotika sowie den Angaben vieler intelligenten Patienten zufolge die Colchicumpräparate in Betracht, von denen der Liqueur de Laville das bekannteste ist. Die Wissenschaft vermag Colchicin freilich nicht anzuraten, da es die Wirkung desselben zur Zeit noch nicht erklären kann. Bei der eigentlichen Kur kann man vom Standpunkte der Pharmakologie und physiologischen Chemie aus fünf Gesichtspunkte haben. Der erste Gesichtspunkt ist der, dass man versucht die Bildung von Harnsäure beim Abbau der Nukleinsubstanzen zu verhindern. Zu diesem Behufe schliesst man die nukleinreichen Substanzen wie Thymusdrüse, Milz, Leber, Gehirn, Nieren, Fleischextrakt, starke Fleischbrühe und grössere Quantitäten von rotem Fleisch aus der Nahrung aus und ersetzt sie durch Eier, Milch und namentlich durch Pflanzeneiweiss. Vegetarische Lebensweise ist unter allen Umständen eins der wirksamsten Mittel, um die Harnsäurebildung aus Nukleinen ganz wesentlich herabzusetzen. Verbietet man gleichzeitig muskelzersetzenden übertriebenen Sport und Alkoholgenuss, so sinkt die Harnsäuremenge des Harns noch weit niedriger. — Der zweite Gesichtspunkt zielt darauf hin, die etwaige synthetische Bildung von Harnsäure zu verhindern. Seit Horbaczewski gezeigt hat, dass man durch Zusammenschmelzen von Glykokoll und Harnstoff Harnsäure synthetisch bilden kann, und seit man durch v. Schroeder weiss, dass der Vogel sie in seiner Leber aus Harnstoff, wohl unter Zuhilfenahme von Glykokoll, aufzubauen vermag, hat man auch für den Menschen eine solche synthetische Harnsäurebildung vermutungsweise angenommen, aber noch nicht exakt bewiesen. Falls sie wirklich vorkommt, müssen alle eingeführten Arzneimittel, welche mit Leichtigkeit eine Glykokollpaarung eingehen, die Harnsäurebildung vermindern, weil sie das Glykokoll mit Beschlag belegen. Solche Mittel sind in höherem Grade als die Salicylate die Benzoate und die schon S. 151 aufgezählten Chinate. Weiss will gerade für die Verbindungen der Chinasäure, die ja im Körper in Benzoesäure übergeht und sich dann mit Glykokoll paart, die Einschränkung der Harnsäurebildung bewiesen haben. Da die Präparate der Chinasäure ungiftig sind, lohnt sich unter allen Umständen ein Versuch damit, der ja freilich nicht bei allen Patienten positiv ausfallen kann und daher auch bei den Nachuntersuchern keineswegs einheitliche Ergebnisse geliefert hat. — Der dritte Gesichtspunkt ist der, dass man die nun einmal vorhandene und sich täglich neu bildende Harnsäure löslicher zu machen sucht. Zu diesem Behufe vermehrt man die Flüssigkeitszufuhr, mindert die Acidität des Harns und schliesst aus

der Nahrung diejenigen Salze aus, welche erfahrungsgemäss das Unlöslichwerden der Harnsäure begünstigen. Kartoffelkost und alle gepökelten und marinierten Fleischspeisen sind daher zu verbieten. Dasselbe gilt der bisherigen Anschauung zufolge für alle Limonaden aus anorganischen Säuren, da sie die Alkalescenz des Blutes stark herabsetzen und die Acidität des Harnes steigern. Die Blutalkalescenz der Gichtiker hat man nämlich früher immer für erniedrigt gehalten und deshalb sich Mühe gegeben dieselbe auf therapeutischem Wege zu erhöhen. Nach Luff freilich ist sie gegen die der Gesunden nicht nur nicht erniedrigt, sondern im Verhältnis von 21 : 16 erhöht. Falls dies richtig wäre, was ich vorläufig noch bezweifele, würde die kürzlich in Berlin von einem nach langer Gichtkrankheit geheilten Kollegen verfochtene Ansicht, dass Salzsäure das beste Gichtmittel ist, verständlich werden. Vorläufig nimmt unsere Therapie noch den umgekehrten Weg, d. h. sie empfiehlt alle Quellwässer von schwach alkalischer Reaktion (nach Abzug der freien CO_2), mögen sie nun Bikarbonate des Kaliums und Natriums, Lithiums, Strontiums oder Kalciums enthalten. Gerade die Quellwässer mit alkalischen Erden sind der Theorie zum Trotz empirisch als sehr wirksam in verschiedenen Ländern befunden worden. Kionka konnte auch experimentell an durch Fleischkost gichtkrank gemachten Hühnern den Nutzen der Kalksalze darthun. Da kohlensaure Salze der Alkalien schlecht schmecken, kann man auch fruchtsaure in Form der Erdbeerkur, Apfelsinenkur etc. anwenden, da die apfelsauren, weinsauren und zitronensauren Salze, wie wir früher gesehen haben, im Körper des Menschen zu Karbonaten verbrannt werden, wofern sie in mässigen Dosen genossen werden. Mittel wie Uricedin, Urosolvin etc. gehören ebenfalls in diese Gruppe. Auch das Rhodankalium hat die noch ungenügend erklärte Wirkung den Harn weniger sauer zu machen. Der Obstgenuss hat noch insofern besonderen Vorteil, als es nicht Natrium, sondern Kaliumsalze zuführt, die nach englischer Anschauung (Luff) das Unlöslichwerden der Urate verhindern, während Natriumsalze es begünstigen sollen. Wir sahen oben ja, dass die Kaliumsalze die löslichsten sind. Wo man die bisher besprochenen Mittel nicht hat, oder wo sie nicht vertragen werden, denn z. B. die Kalksalze machen manchmal arge Obstipation und sonstige Intestinalbeschwerden, da kann man Karbonate und Bikarbonate organischer Basen, wie z. B. des Piperazins und Lysidins verwenden. Endlich ist zu sagen, dass auch zwei Säuren, die Nukleinsäure und Thyminsäure nach Kossel harnsäurelösend wirken. Die Salze der letzteren könnten daher ebenfalls therapeutische Bedeutung erlangen, da sie unschädlich sind. Vorläufig sind sie noch nicht im Handel. — Der vierte Gesichtspunkt der rationellen Gichtbehandlung läuft darauf hinaus, die Nieren, welche ja doch die Gesamtmenge der auszuscheidenden Harnsäure absondern müssen, vor allen Schädigungen zu bewahren. Dieser Gesichtspunkt zwingt uns den Alkohol zu verbieten und Blei- und Chromverbindungen vom Organismus unbedingt fern zu halten. Er zwingt uns auch alles zu meiden, was zu einer Oxalurie führen könnte. — Der fünfte Gesichtspunkt endlich ist der, die schon gebildete Harnsäure noch ehe sie den Körper verlässt, in eine andere weniger schädliche Substanz umzuwandeln. Dies können wir anstreben z. B. durch

Darreichung des S. 89 besprochenen Urotropins, seiner als Hetralin bezeichneten Dioxybenzolverbindung sowie seines als Neuurotropin oder Helmitol bezeichneten methylenzitronensauren Salzes. Auch das anhydromethylenzitronensaure Natrium, welches den Patentnamen Citarin führt, ist in gleicher Weise verwendbar. Alle 4 Mittel lassen nach der Resorption beim Zirkulieren im Organismus und namentlich in den Harnwegen langsam Formaldehyd frei werden, dieser aber wandelt die Harnsäure in ein leichtlösliches Umwandlungsprodukt, welches nie wieder Harnsäure werden kann, um. Dass Formaldehyd noch in Verdünnung auf Harnsäure in diesem Sinne einwirkt, hat man bei der in Bd. I, S. 86 erwähnten Formaldehydkonservierung von Leichenteilen schon längst wahrgenommen, denn Harnsäureinfarkte der Neugebornen und gichtische Ablagerungen verschwinden dabei fast immer. Gesättigte Formaldehydlösung löst nach Weber & Tollens in der Wärme reichliche Mengen von Harnsäure unter Bildung von Formaldehydharnsäure, $C_7H_8N_4O_5$, und anderer Verbindungen. Urotropin wirkt übrigens auch an sich schon, also noch ehe es zersetzt ist, auf Harnsäure lösend.

Nachw. Verdampft man H. mit Salpetersäure, so bleibt ein gelbroter Rückstand, der mit Ammoniak befeuchtet vorübergehend purpurrot und mit Alkalilauge vorübergehend blau wird. Man nennt diese Probe Murexidreaktion. Betreffs der quantitativen Bestimmung muss auf die Lehrbücher der Harnuntersuchung verwiesen werden. — Ausser bei Gicht ist die H. in Blut und Harn namentlich bei der Leukämie enorm vermehrt, was sich aus dem fortwährenden Zerfalle zahlloser weisser Blutkörperchen leicht erklärt. Gichtische Störungen veranlasst dies aber niemals. Bei Neugeborenen kann es zu Verstopfung einzelner Harnkanälchen durch Urate kommen, was man als Harnsäureinfarkt bezeichnet. Die Tierklassen verhalten sich zur Harnsäurebildung nicht gleichartig: die Vögel, Reptilien und Knorpelfische scheiden die Hauptmenge ihres exkrementellen Stickstoffes in Form von breiartiger Harnsäure und Ammoniumurat ab, während die Knochenfische und die Amphibien wie die Säugetiere und der Mensch die Hauptmenge ihres Stickstoffes in Form von Harnstoff abgeben. Bei Vögeln wird nach den klassischen Versuchen von Minkowski in der Leber das Ammoniak gerade so in Harnsäure umgewandelt wie nach den Versuchen von v. Schröder beim Hund in Harnstoff. Vergl. Bd. I, S. 264. Bei den Säugetieren ist die Harnsäuremenge des Harnes um so grösser, je animalischer sie ihre Nahrung auswählen. Zu echter Gicht neigen von unseren Haustieren nur die Vögel (Hühner, Tauben, Gänse, Truthühner, Strausse), aber auffallenderweise die Hunde selbst bei ausschliesslicher Fleischkost, wenn sie frei umherlaufen, niemals, dagegen wohl, wenn man sie in Versuchsställe einsperrt (Kochmann).

Lit. Steinberg, Ueber Leukämie. Diss. Berlin 1868 (ein Leukämiker schied pro Tag 4,5 freie H. und 1,45 harns. Ammon aus). — Heidenhain, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1874, p. 23 (H.-Ablagerung in der Niere des Kaninchens). — H. Meyer, Beitr. z. Kenntnis des Stoffwechsels im Organismus der Hühner. Diss. Königsberg 1877 (verfütterter Harnstoff wird zu Harnsäure). — W. v. Schröder, Z. f. physiol. Ch. Bd. **2**, 1878, p. 228 (organischsaure Ammonsalze werden im Vogelorganismus zu Harnsäure). — Derselbe, Arch. An. u. Phys. 1880, Suppl., p. 113 u. Ludwig-Festschrift, Leipzig 1887, p. 89. — Minkowski, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 41 u. Bd. **31**, 1893, p. 214 (über den Ort der H.-Bildung). — Lorimer, Brit. med. Journ. 1886, 24 july (Bleigicht). — W. Mendelson, Americ. Journ. of med. sc. 1888, p. 109. — J. Bruylants, Bull. de l'acad. de méd. de Belgique [4] **2**, 1888, 18; ref. in Malys Jbt. Bd. **18**, p. 134. — W. v. Mach, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 389. — L. Klemptner, Ueber die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung bei Zufuhr von kohlensaurem resp. zitronensaurem Natron. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — v. Jaksch, Ztschr. f. Heilkunde **11**, 1890, 5—6 (Angaben über Vorkommen der H. und der Xanthinbasen im Blut, Exsudaten und Transsudaten). — Giacosa, Klin. Cbl. 1891, Nr. 20, p. 363 (Bildung von H. durch Milzzellen und Blut). — J. Horbaczewski, Wiener akad.

Sitz.-Ber. Bd. **86**, 1882, p. 963 (Synthese der H.). — Derselbe, Ebenda Bd. **100**, 1891, p. 101 (Chinin beschränkt die Menge der H. im Harn, da es die Zahl der kreisenden Leukocyten vermindert. Pilokarpin wirkt umgekehrt). — H. Höhlein, Ueber die Einwirkung von Milzzellen auf das Hämoglobin. Inaug.-Diss. Dorpat 1891. — E. Pfeiffer, Die Gicht und ihre erfolgreiche Behandlung. Wiesbaden 1891. — W. Ebstein, Die exp. Erzeugung von Harnsteinen. Mit Tafeln. Wiesbaden 1891. — Derselbe, Beiträge zur Lehre von der harnsauren Diathese. Wiesbaden 1891. — C. Bohland & H. Schurz, Pflüg. Arch. Bd. **47**, 1891, Heft 9—10. — Fr. Alw. Hoffmann, Lehrb. d. Konstitutionskrankheiten, Stuttgart 1893, p. 270 bis 297. — Friedberger & Fröhner, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. der Haustiere, Bd. **2**, Stuttgart 1892, p. 333. — J. Horbaczewski, Zur Theorie der Harnsäurebildung im Säugetierorganismus. Wiesbaden 1892. — W. Roberts, On the chemistry and therapeutics of uric acid, gravel and gout. London 1892. — F. Mares, Wien. Monhfte. f. Chem. Jg. **13**, 1892, p. 101; vergl. auch Archives slaves de biol. **3**, 1888, p. 207. — L. Vogel, Z. f. kl. M. Bd. **24**, 1894, H. 5—6 (über die Ursache des periodischen Auftretens der Gichtanfälle). — Ebstein & Nicolaier, Virch. Arch. Bd. **143**, 1896, p. 337 (Wirk. der H. auf Hunde u. Kaninchen). — W. His, Verh. der Naturforscherges. 1897, zweiter Teil, zweite Hälfte p. 43. — K. Weber, Pott & B. Tollens, Annalen d. Chem. Bd. **299**, 1897, p. 340; Chem. Ber. Jg. **30**, 1897, p. 2514. — Ach, Ebenda Jg. **32**, 1899, p. 250 (Formaldehydharnsäure). — M. Freudweiler, D. Arch. f. kl. M. Bd. **63**, 1899, p. 309 (lokale Wirk. der H. auf das Gewebe). — Schreiber & Waldvogel, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 69 (Stoffwechselversuche). — Ten Cate, Zur gichtischen Diathese. Diss. Göttingen 1899. — E. Schreiber, Ueber die H. unter physiol. u. pathol. Bedingungen. Stuttgart 1899 (mit erschöpfender Lit.). — Kionka, B. kl. W. 1900, Nr 1. — E. Schreiber & Zandy, Pflüg. Arch. Bd. **79**, 1900, p. 53 (Gichtversuche an Vögeln). — W. His, D. Arch. f. kl. M. (Schicksal u. Wirk. des Monourates in Bauch- u. Gelenkhöhle des Kan.; mit Abb.). — Aschoff, Verh. d. Deutsch. path. Ges. **2**, 1900, p. 433. — Ebstein, Gicht, in Ebsteins Handb. d. prakt. M. Bd. **3**, Teil 2 (Stuttgart 1901), p. 581. — A. P. Luff, Practitioner 1902, p. 297. — Hatch, New York med. News 1902, 19 july (Lebergicht). — H. Strauss, Würzburger Abhdl. Bd. **2**, 1902, Heft 8 (Uebersicht über die neueren Gichtforschungen). — Comby, Kl. ther. W. 1901, Nr. 41—43 (Kindergicht). — M. Kochmann, Pflüg. Arch. Bd. **94**, 1903, p. 593 (künstliche Hundegicht). — Ranson, New York med. News 1903, 13 june (warme Empfehlung der Colchicumbehandlung). — Clemens, Ebenda 1903, 25 april (Colchicum u. Abführmittel). — Kionka, Arch. intern. Ph. **7**, 1900, p. 55 (Kalkbehandlung nach Hühnerversuchen empfohlen; Abb.). — Franz Bannes, Das Wesen der genuinen u. künstl. Vogelgicht etc. Diss. Jena 1901 (mit Abb.). — W. His, Ther. d. Gegenw. Okt. 1901 (Diformaldehydharnsäure eingenommen wurde von His z. T. als solche wieder ausgeschieden; Alkalien nützen bei Gicht nichts). — C. Begg, Edinb. med. Journ. 1902, dec. (kataphorische Applikation von Kalium bicarb. äusserlich bei Gicht sehr empfehlenswert). — Franz Soetbeer, Z. f. physiol. Ch. Bd. **40**, 1903, p. 55 (der Gichtharn ist saurer als normaler Harn; die Kaliummenge des Gichtharns ist viel kleiner als die des Harns Gesunder). — Arth. Kanger, Pflüg. Arch. Bd. **100**, 1903, p. 428 (während der Hund eingegebene H. nicht als solche, sondern als Allantoin ausscheidet, erscheint sie im Katzenharn teilweis als H. wieder und gar nicht als Allantoin). — Fr. Eschbaum, Ber. d. D. pharm. Ges. Jg. **13**, 1903, p. 420 (quantitat. H.-Bestimmung). — Weiss, Z. f. physiol. Ch. Bd. **38**, 1903, p. 198 (Chinasäure ist bei Gicht rationell). — Fr. Hupfer, Ebenda Bd. **37**, 1903, p. 302 u. Bd. **40**, 1903, p. 315 (Chinasäure ist bei Gicht wertlos). — Grossmann, B. kl. W. 1903, Nr. 24 (Stoffwechsel des Gichtikers bei purinfreier Diät). — K. A. Krause, Z. f. kl. M. Bd. **50**, 1903, p. 136 (gichtische Nekrosen ohne Uratablagerungen giebt es nicht). — Pfeiffer, in Pentzoldt-Stinzing Handb. (Colchicum stellt das beim Gichtiker verloren gegangene Zerstörungsvermögen des Organismus für H. wieder her). — Falkenstein, B. kl. W. 1904, p. 57 (Colchicum hebt den beginnenden Lösungsprozess der H. wieder auf). — M. Litten, Fortschr. d. M. 1904, Nr. 9. — Ueber Citarin, Hetralin siehe Mercks Jb. Jg. **17**, 1903, p. 48, 97, 184.

Wie die Harnsäure, so gehört auch das **Adenin** zur Puringruppe und zwar ist es **[6]-Aminopurin.** Von allen bis jetzt an Versuchstieren geprüften Substanzen der Puringruppe hat es in Bezug auf Wirkung und Ablagerung die meiste Aehnlichkeit mit der Harnsäure

und verdient daher hier Erwähnung. Minkowski sah bei Hunden nach innerlicher Darreichung heftige Entzündung der Duodenalschleimhaut, verbunden mit oberflächlichen Substanzdefekten. Die Magenschleimhaut war weniger alteriert. Trotzdem bekamen die Tiere bei wiederholter Darreichung heftiges Erbrechen, verweigerten die Nahrung und gingen schon nach wenigen Grammen der Substanz unter Albuminurie elend zu Grunde. Bei subkutaner Einspritzung wurde auch starkes Herzklopfen beobachtet. Gleichgültig wie das Adenin beigebracht worden war, stets fanden sich in der Niere Befunde, welche sich mit den von Ebstein & Nicolaier nach Harnsäureeinspritzung beobachteten dem Aussehen nach decken. Die Harnkanälchen waren zum Teil ihres Epithels beraubt und namentlich in den Sammelröhren fanden sich massenhaft Sphärolithen, welche Murexidreaktion gaben. Das Kaninchen braucht nach Schittenheim viel grössere Dosen, um zu erkranken; der schliessliche Nierenbefund ist aber derselbe wie beim Hund. An Ratten sah Nicolaier nach Adenineinspritzung analoge Ablagerungen in Rinde und Mark. Sie gaben die Murexidreaktion, bestanden aber nicht aus Harnsäure, sondern aus **[6]-Amino-[2,8]-dioxypurin,** was von E. Fischer bestätigt wurde.

Lit. O. Minkowski, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 406 (mit prachtvollen farbigen Abbildungen der Nierenveränderungen). — Alfr. Schittenheim, Ebenda Bd. **47**, 1902, p. 432. — Arth. Nicolaier, Z. f. kl. M. Bd. **45**, 1902, p. 359; Med. Cbl. 1902, Nr. 9. — O. Minkowski, D. m. W. 1902, Nr. 28.

Während die Harnsäure ein Oxydationsprodukt des Purins und das Adenin ein Aminoderivat des Purins ist, ist das **Guanin** beides gleichzeitig, nämlich **[2]-Amino-[6]-Oxypurin.** Es ist daher leicht verständlich, dass es analoge Störungen machen kann. Bei Fischen findet es sich normalerweise in den Schuppen, in der Schwimmblase, im Retinalepithel und in den Ophthalmolithen, aber nicht im Harn. Innerliche Darreichung desselben am Kaninchen (Kerner, Schittenheim), am Hund (Stadthagen) und am Menschen (Burian & Schur, Krüger & Schmid) haben keine Störung und nur am Menschen eine merkbare Vermehrung der Harnsäure ergeben. Am Schwein jedoch kommt nach Virchow reichliche Guaninbildung und -ablagerung in Gelenke bei unzweckmässiger Ernährung und ungenügender Bewegung gerade so als Krankheit vor wie beim Menschen die Gicht. Man nennt diesen Zustand Guaningicht. Seit Virchows Publikationen ist die Guaningicht der Schweine, welche früher namentlich bei den ungarischen sehr häufig war, so selten geworden, dass Feser & Friedbergers ausführliches Werk über die Pathologie der Haustiere sie nicht mit einem Worte mehr erwähnt. Als normales Endprodukt scheiden von Wirbeltieren nach Munk die Fischreiher im Harn Guanin aus, und daher soll diesem Autor zufolge der Guaningehalt des Peruguano stammen. Ich halte diese Angabe Munks für irrtümlich und glaube, dass das Guanin des Guano nicht aus dem Harn, sondern aus dem Kote der genannten sich lediglich von Fischen nährenden Vögel stammt. Von Wirbellosen produzieren z. B. die Spinnen reichlich Guanin.

Nachw. Siehe bei Munk und bei Thierfelder.

Lit. Rud. Virchow, Virch. Arch. Bd. **35**, 1866, p. 358 u. Bd. **36**, 1866, p. 147. — J. Munk, Eulenb. Realenc. Bd. **9**, 1896, p. 340 (mit weiteren Citaten).

— Schittenheim, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 436. — O. v. Fürth, Vergl. chem. Physiologie der niederen Tiere (Jena 1903), p. 259, 261, 267, 272, 277, 280, 291, 299.

II. Die Halogene und deren reizende Verbindungen.

Alle vier Halogene wirken im freien Zustande lokal reizend. Das Gleiche gilt von ihren Wasserstoffsäuren und ihren Sauerstoffsäuren. Die unorganischen Haloidsalze machen in konzentriertem Zustande Salzwirkung und können dadurch aufs heftigste die Schleimhäute reizen. In verdünntem Zustande haben die Salze spezifische Wirkungen, welche für jedes einzelne Halogen verschieden sind. Die organischen Halogenverbindungen zeigen häufig narkotische Wirkung. Es empfiehlt sich, vor der Besprechung des freien Chlors die der Salzsäure vorausgehen zu lassen, da das Chlor zum Teil rasch in Salzsäure übergeht. Die Aetzwirkung der Halogene erklärt sich dadurch, dass alle vier grobchemische Veränderungen des Protoplasmas hervorrufen. Am heftigsten und schnellsten wirken die beiden gasförmigen, das Fluor und das Chlor, dann folgt das flüssige, leicht verdampfende Brom und an letzter Stelle kommt das feste Jod[1]). Eine ganz andere Reihenfolge ergiebt sich, wenn man die Wirkungen der Halogene oder äquimolekularer Lösungen ihrer Alkalisalze auf Muskeln, Nerven etc. prüft. Derartige Versuche liegen namentlich von Grützner[2]), Weinland[3]) und Blumenthal[4]) vor. Das Jod kommt dabei nicht selten an erster Stelle. Die Verdauungskraft der vier Halogensäuren zusammen mit Pepsin verhält sich nach v. Mering & Hübner[5]) umgekehrt proportional wie ihr Molekulargewicht. Die Unterschiede der Wirkungen der Sauerstoffsäuren der Halogene lassen sich nach Dreser[6]) gut nachweisen, wenn man die Natriumsalze derselben miteinander vergleicht: stets erweist sich bei den verschiedenen Versuchsanordnungen das Jodat als das giftigste; etwas schwächer wirkt das Bromat und noch geringer ist die Giftigkeit des Chlorats. Sowohl aus vergleichenden pharmakologischen Versuchen als aus physikalisch-chemischen Experimenten zieht Dreser den Schluss, dass die pharmakologischen Eigenschaften dieser Säuren mit ihrer verschiedenen Reaktionsfähigkeit als oxydierende Agentien in ursächlichem Zusammenhange stehen. — Als normale Bausteine des Organismus kommen Chlor, Jod und Fluor vor, jedes aber in anderer Bindung und an anderem Orte. Das Jod findet sich fast nur in der Schilddrüse, das Fluor in Knochen und Zähnen, das Chlor aber in allen Geweben, ja wohl in jeder lebenskräftigen Zelle des Tier- und Pflanzenkörpers.

---

[1]) R. Heinz, Handb. d. exp. Path. u. Pharm. Bd. **1** (Jena 1904), p. 137.

[2]) Ueber die chem. Reizung von mot. Nerven. Pflüg. Arch. Bd. **53**, 1893. — — Ueber die chem. Reizung von sensibeln Nerven. Ebenda Bd. **58**, 1895.

[3]) Ueber die chem. Reizung von Flimmerzellen. Ebenda Bd. **58**, 1895.

[4]) Ueber die Wirk. verwandter chem. Stoffe auf den quergestreiften Muskel. Ebenda Bd. **58**, 1895.

[5]) Fortschr. d. Med. 1894, Nr. 5.

[6]) Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 207.

1. Salzsäure.

Wie Schwefelsäure und Salpetersäure Typen der anorganischen Sauerstoffsäuren bilden, so ist die Salzsäure der Hauptrepräsentant der Wasserstoffsäuren.

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Reine Chlorwasserstoffsäure, ClH, ist bekanntlich ein Gas. Dasselbe löst sich bei 15° C. 40%ig in Wasser. In Gasform bildet es mit Wasserdampf weisse Nebel. Das Arzneibuch schreibt den Apotheken eine 25%ige Salzsäure, Acidum hydrochloricum, sowie eine 12,5%ige, Acidum hydrochloricum dilutum genannt, vor. Die rohe Salzsäure des Handels, Acidum hydrochloricum crudum, ist manchmal weit stärker als die starke der Apotheke; ferner ist sie meist verunreinigt mit Eisen, Arsen, Antimon, Chloralkalien. Sie ist ein unbequemes Nebenprodukt namentlich der Sodafabriken, kommt aber auch sonst in der Technik viel vor, z. B. in der Kunstwollindustrie, in den Kupferhütten, Glashütten, beim Glasieren von Töpfen, beim Löten etc. Die Zahl der genauer beschriebenen Vergiftungen durch unsere Säure beträgt 35; darunter befindet sich nur ein einziger sicherer Mordfall. Dass diese Zahl nicht etwa die Gesamtzahl der vorgekommenen ClH-Vergiftungen ist, möchte ich ausdrücklich hervorheben. So führt z. B. die offizielle Vergiftungsstatistik für England (ohne Kolonien) allein für das Jahr 1900 nicht weniger als 57 ClH-Vergiftungen auf, und einer der Berichterstatter darüber sagt ausdrücklich, dass dies in Vergleich mit anderen Jahren keineswegs eine besonders hohe Zahl sei. Ich möchte dies jedoch bestreiten, denn für 1895 und 1896 war die Gesamtzahl der Mineralsäurevergiftungen für ganz England sogar kleiner. Vergiftungen mit ClH können durch Einatmung und durch Einnehmen zu stande kommen, während äusserliches Begiessen meist ohne Schaden ertragen wird. — Falls ein Patient bei Gaslicht langdauernd chloroformiert wird, kann er an ClH-Einatmung subakut zu Grunde gehen, da der Chloroformdampf von Gasflammen unter Bildung von $COCl_2$ und ClH verbrannt wird.

Wirk. Die Aetzung der Haut durch Salzs. ist, falls sofortiges Abwaschen und Neutralisieren erfolgt, sehr schwach in Vergleich zu der durch Schwefelsäure oder Salpetersäure. Man findet daher meist in Büchern die Angabe, dass die Haut durch ClH überhaupt nicht zerstört werde. Dies ist aber eine unrichtige Behauptung. Bringt man nämlich nach Gross mit roher ClH getränkte Watte auf die Haut, so spürt man zunächst nur ein mässiges Brennen und die Stelle wird rot. Entfernt man jetzt die Watte und wäscht gut ab, so kann das Erythem ohne Spuren zu hinterlassen zurückgehen. Lässt man aber die Säure weiter wirken oder reibt sie gar ein, so bildet sich eine erhabene weisse Hauterhebung und sodann eine anämische Nekrose. Gross beschreibt eine Frau und bildet sie auch ab, welche unter den Augen der Aerzte in der Kieler Klinik 100 Hautnekrosen bekam, die sie alle heimlich durch rohe ClH erzeugt hatte. Im Magendarmkanal spielt die ClH in kleinen Mengen bekanntlich eine wichtige physiologische

Rolle; sie hilft im Magen eine bestimmte Gruppe der Eiweisse peptonisieren und übt im Dünndarm nach Dolinsky einen mächtigen anregenden Reiz auf die Pankreasabsonderung aus. Die Acidität des Magensaftes, welche normalerweise beim Menschen nur 0,2—0,3% beträgt, kann beim Hunde nach Kamenski bis 0,62% ansteigen. Die Wirk. toxischer Dosen unserer Säure auf die Schleimhäute des Digestions- und Respirationstraktus ist der der oben genannten Säuren analog. Die zur Resorption gekommene ClH ändert, falls sie nicht eine letale Menge ausmacht, die Alkalescenz des Blutes nach Freudberg nur wenig, die Reaktion des Harnes aber sehr stark. Für den Hund konnten Kraus und später Gregor nachweisen, dass er die eingeführte Salzsäure im Blute durch Ammoniak neutralisiert.

Sympt. Bei innerlicher Darreichung besteht grosse Aehnlichkeit mit der Schwefelsäureverg., nur kann der Mund ganz intakt bleiben (Lovell-Keays). Die Veränderungen im Rachen können an diphtheritische erinnern (Const. Paul). Der Leib treibt auf. Das Erbrechen fördert gelbe, braune oder grünliche Massen, mit Blut untermischt, zu Tage. War die Säure konzentriert, so steigen anfangs aus dem Munde weisse Dämpfe auf. In einem von v. Wunschheim beschriebenen Falle trank ein Mann etwa 25 ccm käufliche Salzsäure, worauf bald Magenschmerz und Brechdurchfall, aber erst nach 7 Tagen der Tod eintrat. In einem von Lovell-Keays beschriebenen Falle waren 90 ccm genommen und erfolgte der Tod nach 8 Stunden. Lesser beschreibt einen Fall, wo nach einem kleinen Schluck 25%iger ClH bei vollem Magen der Tod schon nach 2 Stunden erfolgte. — Man ersieht aus dem Angeführten, dass die Zeitdauer bis zum Eintritt des Todes sehr schwanken kann. Die Mortalität beträgt 73%, ist also sehr hoch. — Bei Einatmung der Dämpfe ist die Absorption derselben eine auffallend starke (mindestens 78—86% nach Lehmann). Besonders die Nasenschleimhaut wirkt stark absorbierend. Bei Katzen, Meerschweinchen, Kaninchen etc. treten in einer Atmosphäre mit über 1,5‰ ClH sehr bald Unruhe, Unbehagen, Schmerzäusserungen, Dyspnöe ein. Nach spätestens 30 Minuten folgt Sopor. An den Augen ist Conjunctivitis und Thränenfluss, sowie Hypersekretion der Meibomschen Drüsen wahrzunehmen. An der Cornea kommt es zu anatomischen Veränderungen, welche sich in vita als Trübung repräsentieren. Die Nasenschleimhaut, welche reichlich sezerniert und gelegentlich etwas blutet, ist anfangs gerötet, dann blass, später livid und zuletzt tief cyanotisch-violett. Falls nicht beim Versuch der Tod eintrat, schloss sich in Lehmanns Versuchen in der Rekonvalescenz eiteriger Nasenkatarrh, oft mit partieller Rhinonekrose verbunden, an. Von seiten der Lunge kam es zu Dyspnöe, Husten, Schleimrasseln und am Tage nach dem Versuche zu Bronchopneumonie. Setzt man die Tiere 1½ Stunden lang einer Luft mit 3,4‰ HCl aus, so erkranken sie lebensgefährlich durch Anätzung des ganzen Respirationstraktus. Ratten widerstanden am besten; Kaninchen und Katzen starben den folgenden Tag. Luft mit 2‰ ClH wurde von den Tieren für einige Zeit allenfalls ertragen. Der Mensch scheint noch empfindlicher zu sein. Ein kräftiger Mann konnte Luft mit nur 0,05‰ HCl nur ganz kurze Zeit ertragen. Lehmann glaubt, dass auch durch lange Gewöhnung

akkommodierte Fabrikarbeiter nicht mehr als 0,1 ‰ länger zu ertragen vermögen.

Dos. let. 10 g der käuflichen rohen Säure sind hinreichend. In einem von Lesser beschriebenen Falle genügten jedoch 1½ Esslöffel einer Salzsäuremixtur von 2,5 : 100, um einen 4½jährigen Knaben zu töten.

Verl. Bemerkenswert ist, dass bei einer Anzahl von Tieren, die längere Zeit in einer Atmosphäre von Salzsäuredämpfen sich aufgehalten hatten, erst einige Zeit nach dem Verlassen derselben sich schwere Dyspnöe ausbildete und zu letalem Lungenödem führte. Wir haben S. 42 für Menschen, welche niedere Oxyde des Stickstoffs geatmet hatten, dasselbe kennen gelernt. — Falls die Einfuhr des Giftes in den Magen erfolgt war, kommt es nur bei sehr grossen Dosen sicher schon binnen weniger Stunden zum tödlichen Ausgang, manchmal unter Magenperforation. Bei kleineren Dosen kann der Tod auch rasch erfolgen; meist aber zieht sich die Erkrankung in die Länge. In dem oben erwähnten Falle von v. Wunschheim kam es am vierten Tage zu Peritonitis und am siebenten zu tödlichem Kollaps. Bei nicht letalem Ausgang kann Stenosenbildung im Oesophagus und Magenausgang vorkommen. Seltener ist Mediastinitis posterior, Pleuritis purulenta, Cylindrurie und Hämaturie. Von den Erscheinungen, zu welchen die Anätzung der Speiseröhre führen kann, ist die merkwürdigste die von Orth und von Strauss beobachtete röhrenförmige Ausstossung der Speiseröhrenschleimhaut 5—7 Tage nach der Verg. unter leichtem Fieber. In dem Falle von Strauss wurde der grösste Teil der Submukosa mit ausgestossen, so dass man von sequestrierender Oesophagitis sprechen konnte. Der Tod braucht nach dieser schweren Schädigung der Speiseröhre nicht unbedingt einzutreten. — Die Stenose am Pylorus kann zu Hypertrophie der Muskulatur des Pförtners und zu Magenerweiterung mit all ihren Schädlichkeiten führen. In einzelnen Fällen ist auch Sanduhrmagenbildung eingetreten.

Diagn. Der Geruch lässt fast in allen Fällen diese Verg. leicht erkennen. Der meist vorhandene Mangel der Hautätzungen unterscheidet sie von den früher besprochenen Formen der Aetzverg. Auch der Mund kann vorn frei von Läsionen sein. Im Harn tritt der ehemaligen Ansicht nach freie ClH auf; nach Bourget jedoch geht Salzsäure, in toxischer Dose genommen, nicht als freie Säure in den Harn und macht auch keine Albuminurie, falls der Mensch ganz gesund ist; bei latent Nierenkranken jedoch sollen nach Demiéville schon arzneiliche Dosen von Salzsäure Hämaturie bedingen können. Während bei den bisher besprochenen Vergiftungen der Nachweis dieser Säuren im ausgeheberten Mageninhalt die Diagnose sichert, ist dies bei der Salzsäure natürlich nicht der Fall; hier kann vielmehr erst die quantitative Bestimmung entscheiden, ob Mengen vorliegen, welche im Magen an sich nicht vorkommen können. Die Verfärbung an den Mundwinkeln, auf der Zunge, im Munde und Rachen kann nach v. Jaksch manchmal gelblich sein und dadurch die Diagn. irrtümlich auf Salpetersäure lenken.

Ther. Neutralisierend wie bei den vorigen Säuren. Die von einem Kliniker empfohlene Magenauswaschung mit Höllenstein ist zu

widerraten. Gegen den Kollaps Kampferölinjektionen. Gegen Einatmung von ClH-Dämpfen prophylaktisch gute Ventilation, sowie Schwämme vor Nase und Mund. Nach geschehener Säureatmung Einatmung von fein zerstäubter Lösung von Natrium bicarbonicum.

Sekt. Bei ganz akutem Verlaufe Magen nicht so dunkel verfärbt wie bei Schwefelsäureverg., sondern mehr schieferig. Oesophagus und Cardia teilweise morsch. Mediastinitis purulenta und Pleuritis exsudativa. Bei einem von Beyerlein beschriebenen Falle, der ein 2½jähriges Kind betraf, welches nach 18 Stunden gestorben war, ergab sich „förmliche Verkohlung“ und Perforation des Magens, sowie Fettdegeneration der Leber. Bei Eindringen der Dämpfe in die Atemwege können Geschwüre in der Nase und im Pharynx, Ekchymosen im Kehlkopf, Schaumbildung in der Trachea, in der Lunge Fibrinpfröpfe in einzelnen feineren Luftwegen, Lobulärpneumonie und Lungenödem sich ausbilden. Allerdings beruhen diese Angaben hauptsächlich auf Tierversuchen. Dass die Oesophagusschleimhaut bei Menschen nach ClH-Verschlucken in toto fehlen und am Magen, namentlich nach dem Ausgang zu Stenosen und Hypertrophien sich ausbilden können, wurde schon oben erwähnt. Im Mageninhalt fanden sich in einem der Fälle von Lesser noch 2 g wasserfrei gerechnete ClH, was 8 g der starken Salzsäure der Apotheke entsprechen würde. In dem schon erwähnten Falle von v. Wunschheim ergab die Sekt. am Uebergange des harten Gaumens in das Velum palatinum eine thalergrosse, graugelbliche, oberflächlich verschorfte Schleimhautpartie und an der Seite der hinteren Pharynxwand eine bohnengrosse, längliche, gelbe, lederartige Stelle in der Mucosa. Im Oesophagus war die Schleimhaut in länglichen Streifen in gelbbraune, zottige Schorfe umgewandelt, zwischen welchen die restierende Mucosa aufgelockert und gelblich erschien. Der Magen war mit etwa ¾ Liter einer dünnbreiigen, dunkelbraunen, sauer reagierenden Flüssigkeit gefüllt. Die Schorfe, durch Eiterung in der Submucosa partiell gelöst, fanden sich an der Cardia, dann längs der kleinen Kurvatur und am ganzen Pylorus. Die zwischen den Aetzschorfen liegenden Schleimhautteile waren stark aufgelockert. Ausserdem war es im Pylorus an zwei ungefähr thalergrossen Stellen zu totaler Nekrose der Magenwand gekommen, in deren Umrande sich dann Demarkation entwickelt hatte, und in welcher Perforation in die Bauchhöhle mit konsekutiver septischer Peritonitis entstanden war. Noch vor dieser Durchbohrung war die Säure durch die nekrotischen Partien hindurch in die Bauchhöhle gelangt, wodurch eine oberflächliche „Gerbung“ der Leber, Milz, Flexura coli dextra und der dem Pylorus gegenüber liegenden Peritoneumstellen veranlasst wurde. Im obersten Duodenalteile waren einige Ulcerationen in der Tiefe der Kerkringschen Falten. Die Gelbfärbung jener Schorfe betrachtet v. Wunschheim als Imbibition mit Derivaten des Blutfarbstoffes; in den mit Kalilauge behandelten Aetzschorfen war spektroskopisch Hämatin nachzuweisen. Thrombosierungen in den Magengefässen fanden sich nicht. In einem der 5 von Fagerlund beschriebenen Fälle von ClH-Verg. fand sich die Magenwandung an mehreren Stellen bis auf die Serosa zerstört und schwarz verfärbt; in einem zweiten war der Magen perforiert und in der Bauchhöhle fand sich

ein Liter dünnflüssiges schwärzliches Exsudat. Strauss demonstrierte vor kurzem in der Gesellschaft der Charité-Aerzte eine röhrenförmige nekrotische Abstossung der Oesophagusschleimhaut, die von einem 42jährigen Schlosser, welcher rauchende Salzsäure getrunken hatte, am 9. Krankheitstage durch Würgen heraufbefördert war. Der ausserdem phthisische Patient selbst war nach 4½ monatlichem Krankenlager verstorben; bei der Obduktion zeigte sich der Oesophagus in den oberen Teilen unversehrt, in den unteren stark verengert und seiner Schleimhaut vollkommen beraubt, seine Muskulatur in toto etwas verdickt, desgleichen die des Magens, letztere vorwiegend in der Regio pylorica. Ausserdem fanden sich im Oesophagus mehrere erbsengrosse tiefere Löcher und im Magen unterhalb der Cardia neben einem schmalen keilförmigen Schleimhautdefekt verschiedene strahlige Narben, während die Pylorusgegend von solchen vollkommen frei war. Derartige röhrenförmige bezw. schlauchförmige Ausstossungen nach Verätzung der Speiseröhre (namentlich mit Schwefelsäure) sind mehrfach beobachtet und beschrieben worden. Der Fall von Strauss ist im wesentlichen durch die stenosierende Pylorushypertrophie merkwürdig: ganz abgesehen davon, dass diese im Gegensatz zu nicht hypertrophischen Stenosen an sich schon nicht häufig ist, sind Pylorusstenosen überhaupt bei Salzsäurevergiftung relativ selten. Strauss vermutet, dass die durch die Verätzung der Magenschleimhaut erzeugten zahlreichen kleinsten Narben den Ausgangspunkt von sklerotischen Prozessen abgegeben haben, die sich bis in die Muscularis und Submukosa hinein erstreckten. — Bei Verg. von Hunden mittels stomachaler Einführung von 2—5 ccm konz. Salz-, Schwefel- oder Salpetersäure fand sich bei dem nach 3 Stunden bis 10 Tagen erfolgenden Tode in den Nervenknoten des Herzens parenchymatöse Schwellung, Nekrose der Zellen, Vakuolisierung der Kerne, sowie in geringerem Grade auch des Protoplasmas, endlich Hydrops der Kapsel. Ein spezifischer Unterschied der Säuren war in dieser Beziehung nicht wahrnehmbar. Dass die Nieren bei ClH-Verg. von Menschen fast immer normal befunden worden sind, erklärt Bourget dadurch, dass die Hauptmenge der Säure gar nicht durch die Niere ausgeschieden werde, sondern durch den Darm.

b) Chronische Vergiftung.

In Fabriken, wo dauernd ClH-Dämpfe entwickelt werden, kommen trotz aller Vorsicht chronische Reizzustände der zugängigen Schleimhäute, wie Conjunctivitis, Schnupfen, Pharyngitis, Laryngitis und Bronchitis vor. Chronische Verg. durch innerliche Darreichung von ClH ist höchstens bei ungeschickter Medikation denkbar. Eine damit nahe verwandte Form der Erkrankung kommt jedoch spontan vor, nämlich die Gastroxynsis s. Gastrosukkorrhöe s. Dyspepsia acida s. Hyperchlorhydrie. Die Absonderung der Säure kann dabei entweder kontinuierlich vor sich gehen oder nur auf die üblichen Reize hin erfolgen, ist aber dann stärker als normal. Es sind Fälle bekannt, wo der Magensaft von Patienten statt 0,2—0,3% stets 0,6% ClH enthielt. Eine Stärkeverdauung ist in einem dauernd sauren Magen nicht mehr möglich. Als Ursache der gesteigerten ClH-Absonderung werden

nervöse Reizzustände, gestörte Motilität des Magens, sowie ulcerative Prozesse in der Magenschleimhaut angesprochen. Aber auch wo letztere sicher auszuschliessen sind, kommt es nach Hemmeter in der Mehrzahl der Fälle bald zu Wucherung der Magendrüsen (zunächst der Fundusgegend) und Hypertrophie der Belegzellen. Nach Rosenheim folgt darauf ein zweites Stadium, in welchem 1. die proliferierten Epithelien massenhaft zu Grunde gehen (mit Ausnahme der Kerne), 2. massenhaft Leukocyten emigrieren und 3. das interstitielle Gewebe in Reizzustand gerät. Das anatomische Endergebnis dabei ist entweder état mamelonné oder totale Atrophie (Jaworski & v. Korczynski, Hayem, Bouveret). Die Behandlung muss nervöse Erregungszustände ausschalten, die mangelhafte Motilität durch regelmässige Magenspülungen und Elektrisierungen beseitigen und im übrigen diätetisch sein. Wir wissen, dass bei chlorfreier Ernährung sehr bald die ClH-Bildung im Magen auf Null sinkt. Bei Hunden lässt sich nach Cloëtta schon durch Ernährung mit fetter Milch statt mit Fleisch die ClH-Bildung im Magen ganz erheblich herabsetzen. In einer Monographie über den „Magensaftfluss“, welche Strauss & Bleichröder veröffentlicht haben, nachdem das Vorstehende bereits niedergeschrieben worden war, unterscheiden diese Autoren auch eine akute Form neben der chronischen. Beide Formen werden durch einen abnormen Reiz ausgelöst, der intra- und extraventrikulär sitzen kann. Die oben erwähnten anatomischen Veränderungen konnte Bleichröder nicht finden. Therapeutisch komme alles darauf an, die Abflussverhältnisse des Mageninhaltes zu verbessern, eventuell selbst durch die Gastroenterostomie.

Nachw. Die gasförmige ClH nimmt man schon durch den Geruch leicht wahr. Ein mit Ammoniak befeuchteter Glasstab in solche Dämpfe hineingehalten, entwickelt weisse Nebel. In Lösung ist sie selbst bei grosser Verdünnung durch den mit Silbernitrat entstehenden weissen Niederschlag von Chlorsilber leicht nachweisbar. Dieser ist in Ammoniak, sowie in Natriumthiosulfat leicht löslich, in Salpeter- und Schwefelsäure aber nicht. Am Licht färbt er sich rasch dunkel. Beim Nachw. der ClH im Harn ist zu bedenken, dass dieser zwar frei ist von freier Salzsäure, aber fast immer Chloride enthält, welche natürlich ebenfalls mit Silbernitrat reagieren. Der normale Magensaft enthält meist neben Chloriden auch noch bis 0,3% ClH. Man muss in diesem Falle die freie Säure durch Destillation abtrennen und das Destillat erst qualitativ, dann quantitativ untersuchen. Im Dünn- und Dickdarminhalt findet sich normalerweise niemals mehr als höchstens eine Spur freier Säure; in einem Falle von ClH-Verg. fand jedoch Lesser erhebliche Mengen freier ClH im Darmdestillat. Mit dem oft schon charakteristisch riechenden Destillat stellt man unter allen Umständen folgende Proben an: 1. Die schon besprochene Silbernitratprobe. 2. Mit Braunstein und H_2SO_4 erhitzt muss sich spezifisch riechendes grünes Chlorgas bilden. 3. Der trockene Verdunstungsrückstand des mit Natron neutralisierten Destillates muss mit Kaliumchromat und konz. H_2SO_4 braunrote Dämpfe von Chromylchlorid liefern, die sich in KOH gelb lösen und mit Bleiacetat einen gelben Niederschlag von Bleichromat liefern. Falls keine freie ClH mehr vorhanden ist, kann man nur die Menge der Chloride bestimmen und die gefundene Zahl mit den Normalzahlen vergleichen. Solche lieferte z. B. Bereskin. Nach ihm betrug bei einem grossen Kaninchen die Chlormenge der Haut 2,445 g, die des Blutes 2,440, die der Muskeln 2,017, die des Fettgewebes 1,134, die der Knochen 0,767 und die des Rückenmarkes 0,009 g. Entsprechende Angaben hat Bereskin auch für den Hund geliefert.

Lit. Const. Paul, Bullet. de thér. **81**, 1871, p. 364. — Lesser, Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 215 (Haut bleibt unzerstört). Vergl. ferner Lessers Atlas, sowie Vj. ger. Med. [3 F.] Bd. **14—16**, 1897—1898. — N. Reichmann, B. kl. W. 1882, Nr. 40; 1884, Nr. 48; 1887, Nr. 12 (nach R. nennt man die Hyperchlorhydrie auch Reichmannsche Krankheit). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg

Bd. 5, 1886, p. 1, sowie Pettenkoferjubelband. — Beyerlein, Friedreichs Bl. 1890, p. 31. — Bourget, Schm. Jb. Bd. 232, 1891, p. 139. — v. Wunschheim, Prager med. W. 1891, Nr. 52. — A. Freudberg, Virch. Arch. Bd. 125, 1891, p. 566. — A. Villiers & M. Fayolle, Compt. rend. T. 118, 1894, p. 1152, 1204 u. 1413 (Nachw. von ClH). — H. Lescoeur, Bull. Soc. chim. 13—14, 1895, p. 142 (Nachw. von ClH im Magensaft). — A. D. Hazowsky, Path. Cbl. Bd. 5, 1894, p. 1020. — L. W. Fagerlund, Vj. ger. Med. [3 F.] Bd. 8, 1894, Suppl. p. 48 (Finnische Verg.-Statistik). — Martius, D. m. W. 1894, Nr. 32 (Hyperchlorhydrie). — Kamenski, Wratsch 1895, Nr. 12. — J. Dolinsky, Arch. des sc. biol. 3, 1895, p. 399 u. 461. — P. Bereskin, Virch. Jbt. 1895, Bd. 1, p. 127. — Rosenheim, Eulenburgs Realenc. Bd. 14, 1897, p. 427 (Hyperchlorhydrie mit Lit.). — Hemmeter, Arch. d. Verdauungskrh. Bd. 4, 1898, H. 3. — Ad. v. Lesser, Vj. f. ger. Med. Bd. 16, 1898, p. 124. — K. Gregor, Path. Cbl. 1899, Nr. 1. — M. Cloëtta, M. m. W. 1902, Nr. 32, p. 1329. — L. Lovell Keays, Brit. med. Journ. 30. Aug. 1902. — Strauss & Bleichröder, Untersuchungen über den Magensaftfluss. Jena 1903, mit 5 Abb. — H. Strauss, Berl. kl. Woche 1904, Nr. 2. — Schliesslich sei noch auf die in Bd. I dieses Buches, S. 11 erwähnten Werke von Maschka, Casper-Liman und v. Hofmann verwiesen, wo sich weitere Litteratur findet.

c) Wirkung der Chloride.

Von den Chloriden ist das **Clornatrium**, ClNa, bei gehöriger Verdünnung das indifferenteste aller überhaupt existierenden Salze. Daher stellen wir aus ihm die sogen. physiologische d. h. isotonische Kochsalzlösung her. Wie in Bd. I dieses Buches S. 158 und 168 besprochen wurde, ist dieselbe für wirbellose Seetiere und Selachier viel konzentrierter als für die übrigen Seetiere, für Landtiere und für Süsswassertiere. Sobald diese Konzentration nicht innegehalten wird, wirkt das Kochsalz auf die Zellen der Schleimhäute und des Blutes rein physikalisch schädigend und in Substanz wird es zum tödlichen Gift. Nach Lersch starb ein Dame nach Genuss von 1/2 Pfund Kochsalz unter den Erscheinungen allgemeiner Lähmung. Auch Taylor weiss Aehnliches zu berichten. Die Sektion solcher Fälle ergiebt Magendarmentzündung. Zufällige derartige Vergiftung von Haustieren und zwar von Rindern, Pferden, Schafen, Schweinen und Hunden weist die Veterinärtoxikologie auf. Die Sympt. bestanden in starkem Durst, Appetitlosigkeit, Würgen, Erbrechen, Koliken, Durchfall, Polyurie, Körperschwäche, Taumeln, Lähmung der Hinterbeine, ja des ganzen Körpers, Amaurose, Herzschwäche, Dyspnöe. Bei langsamem Verlauf kommt es beim Rinde zur Entwicklung einer croupösen Enteritis. Das Blut solcher Haustiere mit zufälligen Vergiftungen wurde mehrmals auffallend hellrot gefunden und hatte wenig Neigung zu gerinnen, während es bei den Experimenten von Hermanns und von Müller selbst im linken Herzen dunkel gefunden wurde. Bei Besprechung der Salze des Natriums werde ich auf das Chlornatrium zurückkommen.

Die **let. Dose** pro kg Tier haben Hermanns und andere bei intravenöser Einspritzung auf 2,5—3,7 g festgestellt. Wir werden bei Besprechung des Kaliums später erfahren, dass das Chlorkalium bei gleicher Applikationsweise 53mal giftiger ist. Nur das Natriumphosphat und das Natriumacetat lassen sich nach Falck und nach Heinr. Mayer an Ungiftigkeit mit dem Natriumchlorid vergleichen. Die Sektion der von Hermanns mit NaCl intravenös vergifteten Hunde und Kaninchen ergab stets starkes Lungenödem, bei den mit KCl vergifteten aber niemals. Die Arbeitsleistung des Froschmuskels

wird nach Harnack durch ClNa sehr rasch herabgesetzt; so erklären sich wohl auch die an Warmblütern und an Menschen beobachteten Paresen. Auf eine namentlich beim Frosch sehr regelmässig nach grossen Kochsalzdosen eintretende Linsentrübung (Kochsalzstar) werde ich später nochmals zu sprechen kommen. Der Harn wurde von den intravenös oder subkutan vergifteten Hunden bei den Versuchen von Hermanns in vermehrter Menge abgesondert und wurde dabei stets alkalisch. Fische, welche an Süsswasser gewöhnt sind, kommen schon in 2,5 % Kochsalzlösung rasch um. Nach Hermanns handelt es sich dabei um von den Kiemen ausgehende reflektorische Respirationshemmung. — Bei Versuchen, Beziehungen der Chloridausscheidung des Hundes zum Gesamtstoffwechsel zu finden, kam Kast zu dem Ergebnis, dass die Chloridausscheidung 1. durch bestimmte Beziehungen der Chlorabscheidung zum Eiweissumsatz und 2. durch die aus irgend welchen Gründen vor sich gehende Zerstörung roter Blutkörperchen beherrscht wird. Nach G. Bunge zieht nämlich eine Einführung von Kalisalz (z. B. durch Pflanzenkost mit Gehalt an Kaliumphosphat) oder ein Freiwerden von Kalisalzen (durch Blutkörperchenzerstörung) eine Mehrausscheidung von Natronsalzen und zwar hauptsächlich von Chlornatrium nach sich. Die seit mehr als einem halben Jahrhundert bekannte Thatsache, dass bei Fieber und besonders bei der croupösen Pneumonie der Chloridgehalt des Harnes für 1—3 Tage sehr stark vermindert ist, ist nach Bunge noch heutigen Tages unerklärt. Die von R. Klees gegebene Deutung, dass die verminderte Chloridausscheidung lediglich auf gestörter Nierenfunktion beruhe, möchte ich mit Bunge verwerfen. Ebenso nimmt beim Steigen von Oedemen der ClNa-Gehalt des Harns stets ab. Gerade so dunkel wie die Genese der Chlorverminderung des Harns im Fieber und beim Steigen der Oedeme ist uns die Rolle, welche das Chlor im Organismus überhaupt spielt. Es tritt als Natrium- und Kaliumchlorid in den Organismus aller Tiere ein und aus und beteiligt sich nach Bunge auffallenderweise niemals an der Bildung organischer Verbindungen, ganz im Gegensatz zum Jod. Im Organismus der Pflanzen finden wir es ebenfalls in allen entwickelungsfähigen Zellen (Aschoff), ohne dass es irgend welche besondere aktive Rolle in denselben spielte. Bei den höheren Tieren wissen wir wenigstens, dass die Chloride im Magen durch Dissociation Salzsäure liefern. Ernährt man Tiere oder Menschen chlorfrei, so schwindet das Chlor des Harns nicht, wohl aber erlischt schliesslich die Fähigkeit, im Magen freie Salzsäure abzusondern, auch ändert sich das Verhalten des Organismus gegen Diuretika (Pototzky). Eine gewisse „Unterchlorierung“ spielt jetzt bei der Behandlung der Epilepsie eine Rolle. Man reicht dabei den Patienten nicht über 3 g ClNa pro Tag, was nach Hondo die Magenverdauung und den Stoffwechsel noch nicht alteriert, aber die Verträglichkeit von Bromsalzen sehr erhöht. Nach Belli sind die Chloride der Nahrung Sparstoffe für das Eiweiss. Je mehr man das Kochsalz entzieht, desto reichlicher muss man daher Eiweiss zuführen. Es ist leicht verständlich, dass bei der Dissociation der Chloride in der Magenwand bei der Verdauung die Alkalescenz des Blutes steigt und die Acidität des Harnes abnimmt. Beim chlorfrei ernährten Hund macht nach Leo Schwarz ausser Zufuhr von Chloriden auch Zufuhr von Bromiden den Harn während der Ver-

dauung alkalisch, während Zufuhr von Jodiden diese Wirkung nicht hat. Die Bromide unterliegen also im Magen in erheblichem Grade derselben Zerlegung wie die Chloride.

Lit. P. Guttmann, B. kl. W. 1865, Nr. 36. — Franz Hermanns, Toxik. Studien über KCl und NaCl. Diss. Marburg 1872. — Müller, Ueber dasselbe. Diss. Marburg 1872. — Falck (sen.), Virch. Arch. Bd. **56**, 1872, p. 315. — Davaine, Bull. de l'Acad. de méd. de Paris 1872, p. 1051 (Salzlakenverg. beruht nicht nur auf ClNa). — Aubert & Dehn, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1872, p. 153. — Heinr. Mayer, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 137. — R. Klees, Ueber die Chlorverminderung im Urin etc. Diss. Amsterdam 1885 (holländisch). — A. Kast, Ztschr. physiol. Ch. Bd. **12**, 1888, p. 267. — C. Aschoff, Landw. Jahrb. **19**, 1890, p. 113. — T. Hondo, B. kl. W. 1902, p. 205. — Arth. R. Cushny, Journ. of Phys. **28**, 1902, Nr. 6, p. 431 (Salzdiurese). — Filehne, Biberfeld, Ruschhaupt, Pototzky, Ercklentz, Pflüg. Arch. Bd. **91**, 1902, p. 565 (über Diurese). — Belli, Z. f. Biol. Bd. **45**, 1903, p. 182. — C. van Leersum, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 85 (als Ersatzmittel für physiol. Kochsalzlösung können dienen 2,1% Natriumacetat, 4% Natriumsulfat, 1,4% Natriumnitrat, 1% Natriumformiat). — Korentschewsky, Ebenda p. 12 (vergl. Versuche über Einwirkung recht verschiedener Stoffe auf Infusorien; ClNa tötet sie erst in 5%iger Lösung ab). — B. Grohe, Ebenda p. 114 (Katze, Hund u. Mensch können leben, auch wenn die ClH-Bildung durch Magenexstirpation für immer aufgehoben ist). — R. Zoepffel, Ebenda p. 105 (gechlorte Substanzen der Fettreihe wirken schon bei sehr kleinen Dosen herzlähmend). — A. Müller & P. Saxl, Phys. Cbl. 1903, Nr. 17, p. 497 (Chlorausscheidung im Harn u. ihre Beziehung zur Verdauung). — Leo Schwarz, Hofmeisters Beiträge Bd. **5**, 1904, H. 1—2. — Zahorsky, Inn. Cbl. 1904, p. 480 (nach zwei Kochsalzklystieren bei einem Kinde 5stündiges Erbrechen und Kollaps). — Siehe auch Fröhner, Toxikologie.

d) Wirkung des freien Chlors und der unterchlorigen Säure.

Aet. Chlorgas wird in Wäschereien, Bleichereien, Chlorkalkfabriken, Papierfabriken, chemischen Laboratorien und bei der Desinfektion oft entwickelt; neuerdings kommt es in verflüssigtem Zustande in Bomben in den Handel. Böhm zählte 1880 11 Fälle, darunter 10 letale, von ak. Chlorverg. auf. Ungeschickte Handhabung der Chlorbomben könnte sie jedoch rasch vermehren. Eine früher unbekannte Form der Chlorverg. ist die unten besprochene sogen. Chlorakne, welche bei der elektrolytischen Herstellung des Chlors vorkommt.

Wirk. Das Chlor zerstört alle Eiweissgebilde und Epithelien unter Bildung gechlorter Zersetzungsprodukte. Auf den sehr feuchten Schleimhäuten der Atemwege setzt sich das Chlor zum Teil um, und darum kann man Chlor und seine Umsatzprodukte nicht gut ganz voneinander trennen. Einige Substanzen, wie Chlorkalk, Eau de Labarraque und Eau de Javelle entwickeln schon beim Kontakt mit den schwächsten Säuren, ja selbst mit der Kohlensäure der Luft unterchlorige Säure ClOH, welche in ihren Wirkungen von denen des Chlors nicht gut unterschieden werden kann. Chlorkalk, Calcaria chlorata ist Kalciumhypochlorit s. unterchlorigsaurer Kalk, $Ca(OCl)_2$, oder er ist ein Doppelsalz des Kalciums mit Chlorwasserstoff und unterchloriger Säure, $Ca\genfrac{}{}{0pt}{}{OCl}{Cl}$; stets aber ist das Präparat verunreinigt mit Chlorkalcium und Aetzkalk. Eau de Labarraque enthält Kaliumhypochlorit s. unterchlorigsaures Kali, KOCl; Eau de Javelle s. unterchlorigsaures Natron enthält Natriumhypochlorit,

NaOCl. — Während einzelne Autoren, wie Dragendorff, früher glaubten, dass freies eingeatmetes Chlorgas auf der Lungenoberfläche sofort Salzsäure werde und nur als solche zur Resorption komme, zeigte Binz, dass eine mit Natriumbikarbonat versetzte Eiweisslösung viele Tage lang „disponibles Chlor“ enthält, wenn man freies Chlor in das Gemisch eingeleitet hat. Er hat ferner den Geruch nach „lose gebundenem Chlor“ in den Gehirnventrikeln von Kaninchen nachgewiesen, welche Chlorgas eingeatmet hatten; er hat damit die oft angezweifelte Beobachtung von Cameron bestätigt, wonach das Chlor in disponibler Form sehr wohl längere Zeit in innern Organen des Menschen verharren kann. Er erklärt dies mit Recht durch Bildung von Natriumhypochlorit, welches jederzeit wieder durch Kohlensäure nach der Gleichung

$$2\,NaOCl + CO_2 = Na_2CO_3 + 2\,Cl + O$$

zersetzt werden könne. Die Wirkung des Natriumhypochlorits, auch wenn es als solches fertig eingespritzt wird, ist eine central lähmende und nebenbei das Blut zersetzende. Dazu kommt, namentlich beim Einatmen von Chlordämpfen und Trinken von Chlorwasser, die lokal reizende des freien Chlors. Beim Chlorwasser kommt sehr viel darauf an, wie frisch es ist. Gleich nach der Herstellung enthält es 0,5% Chlorgas, nach längerem Stehen, namentlich am Licht, enthält es jedoch kein freies Chlor mehr, sondern Salzsäure und Sauerstoff.

Sympt. Beim Einatmen treten nach Lehmanns Versuchen noch bei millionenfacher Verdünnung des Chlorgases mit Luft nach einigen Minuten brennende Empfindungen an den Schleimhäuten der Augen und der Nase auf, während ein auffallender Chlorgeruch nicht vorhanden ist. Bei 0,04—0,06‰ treten nach Lehmann & v. Pettenkofer binnen 3½—5 Stunden bei Tieren lebensgefährliche Symptome, namentlich hämorrhagische Lungenentzündung und Lungenödem ein. Die von Binz zuerst betonte Narkose kommt schon bei kleineren Dosen zur Erscheinung. Eine Konzentration des Chlors von 0,6‰ in der Luft wirkt rasch tödlich. Ein sehr starkes Beklemmungsgefühl zwingt zum Glück die Menschen, Chloratmosphären schon mit viel geringerem Chlorgehalt sofort zu verlassen. Falls das Verlassen unmöglich ist, kommt es zu stärkster Atemnot aber nicht etwa durch Stimmritzenkrampf, wie man früher annahm. Nach Entfernung aus der Chlorluft können alle Symptome zurückgehen, oder sie können auch in freier Luft sich noch steigern, weil das Gift noch nachwirken kann. — Mit innerlicher Darreichung von Chlor liegen nur an Tieren Beobachtungen vor, welche von Hertwig stammen und mit Chlorkalk angestellt worden sind. Danach werden bis 1000 g dieses Präparates von Pferden und Kühen, 30 g von Schafen und Ziegen und 15 g von Hunden ohne Lebensgefahr innerlich vertragen. Die Sympt. bestanden in Respirations- und Pulsbeschleinigung, vermehrter Entleerung von Harn und Kot und Chlorgeruch des Harns. Chlorwasser ertragen Pferde und Rinder noch in Dosen von 1500 g, Hunde in Dosen von 100 g innerlich. Menschen bekommen danach Gastroenteritis. Intravenös wurden von einem Pferde 60 g Chlorwasser vertragen; die einzigen Erscheinungen bestanden in Mattigkeit und Zittern. Von ausgesprochener Hämoglobinzersetzung war in keinem aller angeführten

Versuche etwas zu bemerken. — Fälle von Verg. durch Javellesche Lauge hat Lewin 11 zusammengestellt, von denen 4 letal ausgingen. Die Erscheinungen bestanden in Nausea (nicht immer mit Erbrechen), Dyspnöe, Husten, Leibschmerzen, nach Chlor riechende Stühle, Kollaps. — Erst jetzt komme ich zur Besprechung der jetzt viel beschriebenen sogenannten Chlorakne. Nachdem man 1895 in deutschen und französischen chemischen Fabriken dazu übergegangen ist, die elektrolytische Herstellung von Chlor aus Chloralkalien bei 70—100° C. im grossen durchzuführen, beobachtete zuerst Herxheimer in Frankfurt eine eigenartige, unzweifelhaft damit in ätiologischem Zusammenhang stehende Hautkrankheit, welche er 1899 Chlorakne benannte. Sie charakterisiert sich durch multipel auftretende Abnormitäten der Talgdrüsen. Viele dieser Drüsen zeigen keine Entzündungssymptome, sondern sind bloss stärker gefüllt und ragen weiss oder mit schwärzlich markiertem Ausführungsgang etwas über die Haut hervor als Komedonen; andere sind entzündet und in mit eiterigem Inhalt versehene Aknepusteln umgewandelt. Aus ihnen entstehen kleine Geschwürchen und tiefe grubige Narben, die, wo sie gedrängt stehen, die Haut siebartig durchlöchert erscheinen lassen. Eine Anzahl der Talgdrüsen ist zu grösseren derbwandigen atheromatösen Cysten erweitert, die teilweise ohne jede entzündliche Veränderung sind, teils sich in den verschiedensten Stadien der Entzündung befinden und manchmal aufbrechen und Eiter entleeren. Auch wirkliche Furunkel werden dazwischen beobachtet. Von Allgemeinsymptomen hat Herxheimer bei den von ihm genauer beschriebenen 4 Arbeitern beobachtet: Kopfweh, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Abmagerung, Anämie, Schwindel, kurz Symptome, die alle auf die von Chlor bedingte Anämie bezogen werden dürfen. Seit Herxheimers erster Publikation hat eine grosse Anzahl deutscher und französischer Autoren Fälle beschrieben, welche in allem Wesentlichen mit Herxheimers Befund stimmen, aber sehr wenig Neues dazu bringen. Auf der VI. Versammlung der Deutschen dermatologischen Gesellschaft zu Breslau 1901 wurde von Herxheimer über unser bisheriges Wissen über die Krankheit zusammenfassend referiert. Es ging daraus hervor, dass der klinische Befund aller Beobachter etwa der gleiche war, dass leichteste Fälle nur Komedonen zeigen, schwerere daneben ausgebreitete Akne mit Verschwärung, Vernarbung und Knotenbildung, während in den schwersten Fällen sich dazu noch anämische Symptome und Haarausfall gesellen. Ueber die Aetiologie der Krankheit wissen wir nur folgendes: Während Herxheimer die Krankheit zuerst auf die Wirkung des freien Chlors beziehen zu dürfen glaubte, schliesst er sich jetzt der allgemeinen Ansicht an, dass wohl wahrscheinlicher ein Chlorierungsprodukt der elektrischen Chlorfabriken an der Chlorakne schuld sei. Uebereinstimmend lautet die Beobachtung der Autoren, dass aus den vielen mit Chlor arbeitenden Betrieben niemals vor 1898 solche Erkrankungen bekannt wurden. Es kann also nicht das Chlor als solches schuld sein. Von besonderem Wert ist hier weiter die Beobachtung von Bettmann über ganz analoge Erkrankungen bei Personen, welche in der Salzsäureindustrie beschäftigt sind. Die Salzsäure enthält kein freies Chlor. Als Giftquelle wurde angesehen das Reaktionsprodukt, welches durch Einwirkung von Salzsäuredampf auf Teer entsteht. Es

erkrankten nämlich speziell Personen, welche Salzsäuretürme, d. h. Absorptionsgerüste aus geteerten Holzbrettern zu reinigen hatten. Eine noch bestimmtere Bezeichnung für die giftigen Substanzen als „gechlorte Kohlenstoffverbindungen“ wagte niemand. Herxheimer spricht allerdings auch heute daneben noch von Chlor und Chloroxyd (siehe darüber weiter unten). Er berichtet auch, dass er am Halse von Menschen Akne und Folliculitis sicher nur in solchen Fällen gesehen habe, in denen „der Gebrauch gechlorter Wäsche nicht auszuschliessen war“, ferner hat er einen Fall von starker Akne bei einem Menschen beobachtet, der lange Chloralhydrat einnahm, und ist geneigt, daran zu denken, dass Chlor aus Chloralhydrat bei Zuführung grösserer Mengen desselben im Körper frei werden könnte. Ganz dunkel ist auch der Angriffsort des Giftes. Da die Leute in den Betrieben meist bekleidet arbeiten, die Hände von der Krankheit ganz frei bleiben, dagegen z. B. der Rücken sehr stark erkrankt, ist die Annahme von vornherein unwahrscheinlich, dass das Gift direkt auf die Haut einwirke. Es verteidigt denn auch niemand diese Ansicht mit Bestimmtheit. Vielmehr neigen sich alle Beobachter jetzt der Auffassung zu, in der Chlorakne ein Analogon zur Bromakne und Jodakne zu sehen, von denen man zwar auch nicht genau weiss, wie sie im einzelnen zu stande kommen, von denen aber doch feststeht, dass sie durch längeres Einnehmen von Brom- und Jodalkalien entstehen. Mit Versuchen durch Tierexperimente mit den hauptsächlich in Betracht kommenden organischen Chlorverbindungen das Wesen der Krankheit zu ergründen, hat sich namentlich Lehmann, aber vergeblich, beschäftigt. Falls man die Arbeiter dem betreffenden Betriebe entzieht, kann Heilung eintreten; es kann aber auch zu abnormer Pigmentierung und Verhornung kommen.

Ther. Von den bei der Chloratmung vorgeschlagenen Gegenmitteln sind Einatmungen von Ammoniakgas (zur Bildung von Chlorammonium) zwar irritierend, aber nach Jurisch in praxi doch recht nützlich befunden worden. Einatmungen von Schwefelwasserstoff (zur Bildung von Salzsäure und Wasser) sind als sehr giftig zu verwerfen, und statt ihrer zur Beruhigung des Hustenreizes und der Minderung der folgenden Entzündung Einatmen von Wasserdämpfen und Narcotica zu empfehlen. Als Prophylacticum empfiehlt Bollay vor den Mund und die Nase einen mit (giftiger!) Anilinlösung getränkten Schwamm, welcher das Gas absorbieren soll; Lehmann empfiehlt die Pitznersche Schutzmaske. Nach Jurisch wird in englischen und deutschen Fabriken ein aus 30 Lagen feuchten Flanells bestehender Respirator mit Erfolg verwandt. Auch Einnehmen von Alkalien, um etwa gebildete Säuren zu neutralisieren, dürfte sich empfehlen. Beim Publikum steht das unterschwefligsaure Natron, über welches ich beim Brom und Jod nochmals sprechen werde, im Rufe, ein Antichlor zu sein. In der That scheinen einige Krankengeschichten die Brauchbarkeit desselben zu beweisen. Man wendet es am besten in der Weise an, dass man nach Kunkel eine 2%ige, mit etwas Soda versetzte Lösung desselben fein verstäubt atmen lässt. Gegen die Chlorakne empfiehlt Lehmann Ausschluss aller Personen, welche zu Aknebildung neigen, peinliche Sauberkeit,

Brausebäder, endlich Abkühlenlassen der zu reinigenden Zellen vor der Eröffnung und Beseitigung des darin befindlichen, durch Abnutzung der Kohlenelektrode entstehenden chlorhaltigen giftigen Zellschlammes.

Sekt. Reizung der zugängigen Schleimhäute, sich aussprechend in Conjunctivitis und Coryza, Lungenödem und hämorrhagische pneumonische Infiltrationen sind beim Tode durch Einatmung von freiem Chlorgas zu erwarten. Bei intravenöser Einspritzung von Natriumhypochlorit, welches 5 mg disponibles Chlor enthielt, bei einem Kaninchen von 1300 g notierte Binz folgenden Befund. Methämoglobin nur spurweis nachweisbar; vielmehr alle Organe normal rot, nur die Nieren tiefbraun. Der Harn alkalisch, braun, voll Cylinder, welche aus Blutkörperchen oder deren Trümmern bestehen. Die roten Körperchen des Blutes vielfach missgestaltet, in kleine Partikeln zerlegt. Etwa ein Viertel aller Harnkanälchen, besonders der geraden, ist mit braunen Cylindern ausgefüllt, die aus teilweise zerstörten Blutkörperchen bestehen. Ebenso ist ein Teil der Malpighischen Knäuel mit der braunen Zerfallmasse des Blutes erfüllt.

Nachw. Meist genügt zur Erkennung des freien Chlors die Nase. Da es aus Jodkalium Jod freimacht, wird Jodkaliumstärkekleister zunächst gebläut. Diese Bläuung verschwindet später wieder. Streifen von mit Lackmus- oder Indigolösung gebläutem Papier werden von Chlordämpfen entfärbt. — Metallisches blank geputztes Silber wird in einer solchen Atmosphäre blind, da sich eine Schicht Chlorsilber bildet, die am Licht bald schwärzlich wird. — Alle natürlichen und viele künstlichen organischen Farbstoffe werden von feuchtem Chlor zerstört, da es sich dabei nach der Formel $Cl_2 + H_2O = 2HCl + O$ umsetzt, und da der aktive Sauerstoff die Farben vernichtet, wofern die Salzsäure es nicht schon thut. Dieser Formel entsprechend hat man früher angenommen, dass eingeatmetes Chlor bei Mensch und Tier sofort in Salzsäure übergehen müsse. Erst Binz hat diese Annahme widerlegt oder wenigstens eingeschränkt. Die bei Aufnahme des Chlors in die Lunge vor sich gehende Umsetzung verläuft analog der fabrikmässig vor sich gehenden Darstellung von unterchloriger Säure beim Einleiten von Chlor in Alkalilauge

$$\underset{\text{Natronlauge}}{2NaOH} + \underset{\text{Chlorgas}}{Cl_2} = \underset{\text{Natriumhypochlorit}}{NaClO} + \underset{\text{Kochsalz}}{NaCl} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O},$$

nur dass im Organismus keine freie Natronlauge, sondern Karbonate vorhanden sind. Zum Nachw. der unterchlorigen Säure unterwirft man den Brei der Organe bezw. die zu prüfende Flüssigkeit nach schwachem Ansäuern mit Salpetersäure der Destillation, wobei die unterchlorige Säure unzersetzt übergeht. Das Destillat prüft man auf Chlor. Nachdem man es als chlorfrei erkannt hat, versetzt man es mit ClH und prüft von neuem auf Chlor, da es sich nach der Formel $HOCl + HCl = 2Cl + H_2O$ nun in Chlor umsetzt. — In organischen Substanzen weist man Chlor nach, indem man sie mit Kalciumoxyd glüht, in Salpetersäure löst und durch Silbernitrat einen Niederschlag von Chlorsilber herbeiführt. Da unser Organismus normalerweise Chloride enthält, kann dieser Nachw. uns in Fällen von Chlorverg. nichts nützen.

Lit. Bryk, Virch. Arch. Bd. **18**, 1860, p. 377 (Sekt. bei Chlorverg.). — Tardieu-Roussin, Deutsche Ausg. (Erlangen 1868) p. 143 (3 Fälle von Verg. durch Javellesche Lauge). — Cameron, Dublin Quarterly Journ. **49**, 1870, p. 116. — C. Binz, Virch. Arch. Bd. **62**, 1875, p. 124; Arch. exp. P. Bd. **13**, p. 146; Bd. **28**, p. 201; Bd. **34**, p. 185. — P. Carles, Ann. d'hyg. publ. mai 1876, p. 550 (Verg. durch Javellesche Lauge). — R. Böhm, Handb. d. Intox. (Leipzig 1880) p. 6. — K. B. Lehmann, Arch. d. Hyg. Bd. **7**, 1887, p. 231. — Wirkung des Chlorkalks auf die Haut siehe Hyg. Rundschau Bd. **9**, 1889, p. 1057. — Wirkung von Chlorwasser auf Tiere siehe bei Fröhner, Tox. — Matt, Wirk. der Chloratmung. Diss. Würzburg 1889 (mit Lit.). — K. Jurisch, Gefahren für die Arbeiter in chemischen Fabriken (Berlin 1895) p. 5. — Herxheimer, M. m. W.

1899, Nr. 9. — Thibierge & Pagniez, Ann. de Dermat. 1900, p. 101 u. 815. — Renon & Latron, Soc. méd. des hôp. 1900. — Hallopeau, Ann. de Dermat. 1900, p. 1146. — Hallopeau & Trastour, Ebenda p. 1239. — Hallopeau & Lemierre, Ebenda p. 756. — Bettmann, D. m. W. 1901, Nr. 17 u. 21. — A. Brandt, Verh. d. Deutsch. Dermat. Ges., 7. Kongress, 1901, p. 114. — Herxheimer, Ebenda p. 152 u. 547. — Bettmann, Ebenda p. 548. — Wolff, D. m. W. Vereinsbeil. zu Nr. 7, 1902, p. 52. — C. Fraenkel, M. m. W. 1902, Nr. 1, p. 39. — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. 46, 1903, p. 324. Die 13 letzten Mitteilungen beziehen sich auf Chlorakne.

e) Chlormonoxyd und Chlordioxyd.

Das Chlormonoxyd, Cl_2O, bildet in der Kälte eine rote Flüssigkeit. Sie siedet bei + 5° C. und bildet dann ein gelbrotes, unangenehm riechendes Gas, das leicht in seine Bestandteile zerfällt und stark oxydierend wirkt. In Wasser löst es sich nach der Formel

$$Cl_2O + H_2O = 2\,HClO$$

zu unterchloriger Säure. Das Chlordioxyd, ClO_2, ist vielleicht richtiger als Chlortetroxyd, Cl_2O_4, zu bezeichnen. Es ist wie das Monoxyd in der Kälte eine Flüssigkeit, wird aber bei + 10° ein stechend riechendes rotes Gas, welches leicht explodiert. Chloroxyd und -dioxyd bilden sich beim Anzünden der aus Magnesiummetall und chlorsaurem Kalium zu gleichen Teilen bestehenden Blitzlichtpatronen. Graefe beschrieb einen Vergiftungsfall, der in einem Künstlervereine, wo Blitzlichtphotographien aufgenommen waren, vorkam. Der Patient wurde in dem Aufnahmeraume, in welchem er am längsten sich aufgehalten hatte, nach einiger Zeit bewusstlos aufgefunden. Nach Hause gebracht lag er auch hier noch 2 Stunden ohne Besinnung, mit schwachem Pulse. Nachdem er zu sich gekommen war, erbrach er sich viele Male und es stellten sich Schmerzen am Hinterkopfe und in den Schläfen und ein taubes Gefühl in beiden Unterarmen und in den Händen ein, desgl. in den Unterschenkeln und Füssen. Das Sehvermögen war stark herabgesetzt, der Puls längere Zeit auf 50 erniedrigt. Gleichzeitig bestand Bronchialkatarrh. Nachdem Patient sich etwas erholt hatte, ergab die Untersuchung folgenden Befund. Beiderseits maximale Mydriasis und linksseitige Abducenslähmung. Beide Linsen in den äquatoriellen Teilen leicht getrübt mit intermittierenden helleren und dunkleren Streifen; das Centrum der Linse diffus getrübt. Patient klagte über heftigen Bronchialkatarrh, über Schmerzen am Hinterkopf, Taubsein in den Händen und Kriebeln in den Fingerspitzen. Langsam erfolgte Genesung.

Lit. A. Graefe, D. m. W. 1902, Nr. 11.

Vom chlorsauren Kalium wird bei den Blutgiften, von Chloroform und Chloralhydrat bei den Giften des Centralnervensystems die Rede sein.

2. Brom und Bromide.

Das Brom ist bei — 8° C. fest, bei gewöhnlicher Temperatur aber eine fast schwarze Flüssigkeit, welche stets reichlich rotbraune Dämpfe entwickelt. Es löst sich nach Ludw. Winkler bei 0° C. 4,17%ig

und bei 20° C. 3,58%ig in Wasser. Diese Lösung nennen wir Bromwasser, Aqua bromata. In Aether, Schwefelkohlenstoff, Chloroform löst sich das Brom reichlicher. Es hat chemisch grosse Aehnlichkeit mit dem Chlor, aber geringere Affinität zu den Elementen als dieses. Es zersetzt Wasser nur sehr langsam, oxydiert aber viele Stoffe bei Gegenwart von Wasser und wirkt daher auch bleichend. Mit Wasserstoff vereinigt es sich erst beim Erwärmen und nicht schon beim Sonnenlicht. Mit Brom getränkte Kieselgurstangen heissen Bromum solidificatum, obwohl das Brom darin nicht etwa fest, sondern lediglich absorbiert ist. — In freiem Zustande kommt das Brom in der Natur nicht vor, sondern an Natrium, Magnesium etc. gebunden im Meerwasser, Meerespflanzen, Meerestieren, in vielen Solquellen (Kreuznach, Kissingen) und Salzablagerungen (Stassfurter Abraumsalze).

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Trotzdem die chemische Technik das Brom häufig verwendet, und trotzdem die Medizin ebenfalls eine Zeitlang freies Brom als Desinfiziens nicht selten benutzt hat, liegen doch nur wenige Berichte über akute Verg. durch dasselbe vor. Die chronische Verg. kommt öfter vor, bezieht sich aber ausschliesslich auf Bromide bei innerlichem Gebrauche auf ärztliche Anordnung. Von Verg. durch Inhalation wird unten ein in Berlin 1895 beobachteter Fall mitgeteilt werden. Von innerlicher tödlicher Verg. durch freies Brom sind nur zwei Fälle bekannt und von äusserlicher Verg., d. h. von Bromätzung der Haut nur ein einziger. Und doch wirkt Bromdampf ebenso stark reizend wie Chlorgas.

Dos. let. Im ersten Falle (Snell) waren 30 g, im zweiten (Schmalfuss) 90 g genommen worden.

Wirk. Beim Kontact von organischen Substanzen mit Bromdampf oder Bromflüssigkeit bilden sich an der Oberfläche braune Bromsubstitutionsprodukte, sowie, falls die Substanzen feucht sind, zum Teil Bromwasserstoffsäure. Dadurch entsteht auf der Haut Braunfärbung, ja selbst Blasenbildung und Nekrose; auf den Schleimhäuten entsteht heftiger brennender Schmerz und Anätzung. Nach der Resorption des Broms, gleichgültig von welcher Applikationsstelle aus, entstehen nervöse Depressionserscheinungen, ja geradezu Benommenheit und Narkose. Die Bromide, von denen namentlich das Bromkalium, BrK, Kalium bromatum, vielfach in enormen Dosen verordnet wird, machen keine lokalen Erscheinungen an der Applikationsstelle, falls sie verdünnt getrunken werden, wohl aber setzen sie subakut die Erregbarkeit der Gehirnrinde herab und machen Stupor. Spritzt man an Tieren nach einer Blutentziehung Bromnatrium in isotonischer Konzentration ein, so wird das Bromid im Blute energisch festgehalten (van Leersum). Auch nach dem arzneilichen Einnehmen geht keineswegs, wie irrtümlich angegeben wird, das Bromkalium sofort mit dem Harn wieder fort, sondern es bleibt zum Teil im Blute für längere Zeit. Bei der Einfuhr toxischer Dosen von Brom und seinen Präparaten entstehen bei der durch alle

Sekrete und durch die Lunge stattfindenden Ausscheidung leicht Reizungserscheinungen. Ueber den Chemismus der Ausscheidung wird unten gesprochen werden. Bromverg. des Säuglings durch der Mutter gereichte Brompräparate ist mehrfach beobachtet worden, da auch die Milch bald bromhaltig wird. Die Ausscheidung erfolgt eben durch alle Drüsensekrete. Auch in den Fötus geht das Brom rasch und reichlich über. Nach Lehmann wirken freies Brom und freies Chlor bei Inhalation äquivalenter Mengen sowohl qualitativ als quantitativ fast gleich. Unser Element macht schon bei Mengen von nur 0,0015% der Atemluft bei Katzen und bei Menschen nach einiger Zeit Reizung fast sämtlicher zugänglichen Schleimhäute und der Lunge sowie bei etwas grösseren Dosen Somnolenz, ja tiefe Narkose. Hirt hat die Intensität der Giftwirkung dieser Stoffe um das 100—1000fache unterschätzt. Im Gegensatz zu der Wirkung des Chlors, welches auf die Haare der Versuchstiere gar nicht einwirkte, sah Lehmann durch Brom schon bei sehr geringem Gehalt der Luft an diesem Gas die Haare weich werden und schliesslich in eine braune bis braunschwarze Schmiere übergehen. Ein zweiter Unterschied beider Halogene besteht darin, dass das Chlor bei Lehmanns Versuchstieren im Magendarmkanal nie Hämorrhagien oder sonstige pathologisch anatomische Veränderungen machte, während beim Brom dies fast immer der Fall war.

Sympt. Beim Aufgiessen von Brom auf die Haut der Hand sah Sehrwald ausgedehnte Aetzung der sofort tiefgelb gefärbten Hautstellen und Blasenbildung eintreten. Dabei bestanden grosse Schmerzen sowie Erscheinungen allgemeiner Verg. Beim Einatmen von Bromdämpfen kommt es zu Conjunctivitis, Thränenfluss, Schnupfen, Salivation, metallischem Geschmack, Spasmus glottidis, furchtbar quälenden Hustenanfällen, Suffokationsgefühl, Pseudoasthma, Bronchitis und lobulärer Pneumonie. Von Allgemeinerscheinungen sind Schwindel, Kopfschmerz und Benommenheit die häufigsten. Ein von Bruck in Berlin beobachteter Fall betraf einen 19jährigen jungen Mann, der bei dem Versuche, eine Glasröhre an eine Glaskugel, die mit freiem Brom gefüllt war, anzublasen, die Bromdämpfe unwillkürlich einatmete. Zum Glück trat sofort Hustenreiz ein, so dass nicht viel von den Dämpfen eingeatmet wurde. Gegen Abend merkte Patient eine lebhafte Abgeschlagenheit, hatte Leibschmerzen und Diarrhoe, in der Nacht 4—5 Mal Erbrechen und Hitzegefühl. Am folgenden Morgen wieder Wohlbefinden. Nachmittags 2½ Uhr intensives Jucken auf der ganzen Körperoberfläche. Es zeigte sich starke Rötung der Handflächen, quaddelartiges Exanthem am Rumpf und an den Extremitäten, zum Teil auch von masernartigem Aussehen, die Quaddeln besonders an den Gelenken entwickelt. Am Abend war das Exanthem abgeblasst. Im Harn liess sich kein Brom nachweisen. Bei innerlichem Einnehmen von 30 g Brom kam es in dem von Snell mitgeteilten Falle zu Erbrechen bromhaltiger Massen, entzündlicher Schwellung des Mundes und Schlundes bei gleichzeitiger gelbbrauner Verfärbung, heftigen Schmerzen im Leibe, Durchfall, Schwindel, Benommenheit, Kollaps und Tod des Pat. nach 7½ Stunden. Bei Tieren sah man nach Einbringung von 10—50 Tropfen freien Broms in das Maul oder den Magen binnen 5—6 Stunden unter ganz ähnlichen Erscheinungen

den Tod eintreten. Manchmal waren Krämpfe vorhanden. Fröhner sah bei einem Pferde, welches 500 g Bromkalium binnen 4 Tagen innerlich erhalten hatte, ein über den ganzen Körper verbreitetes Bromexanthem mit starker Schwellung und teilweiser Nekrose der Haut auftreten. Rosenbach hat festgestellt, dass grosse Dosen von Bromiden die Erregbarkeit der Hirnrinde des Hundes nicht nur herabsetzen, wie Albertoni gefunden hat, sondern völlig aufheben, die der weissen Substanz aber intakt lassen (für elektrische Reize).

Sekt. Bei dem ersten oben erwähnten Menschen fand man einen grossen Teil der Innenfläche des Magens mortifiziert und mit einer festen, wie gegerbt aussehenden Schicht überzogen. Die Bauchhöhle roch nach Brom. Auch das Bauchfell und das Netz waren in mässigem Grade entzündlich verändert. Beim zweiten Falle fehlte die ganze hintere Magenwand und die schwarzen Fetzen derselben lagen frei in der Bauchhöhle umher. Der charakt. Bromgeruch wurde bei Eröffnung der Bauchhöhle, aber auch noch deutlich im oberen Teile des Darmes und an dem ausgetretenen Darminhalt konstatiert. Durch Bromeinwirkung cachouartig geronnenes, feste Pfröpfe bildendes Blut fand sich in den Magengefässen sowie bis in den rechten Oberschenkel hinunter. Die Conjunctivae waren injiziert. Magen, Darm und Muskulatur des Oberschenkels sahen grau, wie gekocht, aus; die vom Gift getroffene äussere Haut war braun, trocken und hart. Der Darminhalt war orangefarbig. — Bei den oben genannten Tieren fanden sich im Magen Erosionen oder glänzende, schwarze Flecke, aschgraue Ulcerationen und gangränöse Schorfe. In Larynx und Trachea fanden sich alle Stadien entzündlicher Veränderung bis zur Bildung von Pseudomembranen. Die Ganglienzellen und Nervenfasern fand Pandi bei Kaninchen nach Bromverg. körnig degeneriert; im Wurmfortsatz will er hirsekorngrosse weisse Narben gefunden haben (Parasiten?).

Ther. Die in Büchern gewöhnlich angeführten Antidote sind Stärkekleister und Eiweisslösung innerlich, halbprozentige Karbolsäurelösung als Zusatz zur Ausspülungsflüssigkeit des Magens und zur Inhalation, sowie zum Abwaschen geätzter Hautstellen; ferner Karbolsäure und Ammoniakdämpfe zum Inhalieren. Nach meiner Erfahrung ist Darreichung von Alkalien (Soda, Natrium bicarbonicum) sehr wichtig, da das Brom sich zu Bromwasserstoffsäure umsetzt und dadurch unter Alkalescenzverminderung aller Gewebssäfte tötet. Zum Inhalieren empfehle ich eine zerstäubte Lösung von Natriumthiosulfat.

b) Chronische Vergiftung.

Durch freies Brom ist bis jetzt noch keine chron. Intoxikation von Menschen zu stande gekommen, wohl aber durch Bromide (Bromkalium, Bromnatrium, Bromammonium etc.). Dieser Bromismus chronicus äussert sich in Bromgeruch des Atems, Schnupfen, Husten, Eingenommensein des Kopfes, Schwächung der geistigen Fähigkeiten, Schwinden der Sexualität, namentlich aber in pustulösen Hautausschlägen, von denen Fig. 18—19 die ungewöhnliche Form,

der sehr bösartigen *Acne bromica vegetans* zeigt. Ob bei dieser wie beim Pemphigus vegetans Mikroben mit im Spiele sind, ist noch nicht genügend klar gestellt. Die gewöhnlichste Form ähnelt sehr der in Fig. 20 dargestellten Jodakne. Es kann bei der Bromakne nach *Neumann* zu tief greifender Infiltration der Kutis und zur Degeneration der Drüsen und Follikel kommen. *Bruck* beschrieb wallnussgrosse Geschwülste von halbkugeliger Form an den Augenbrauen, Jochbögen und am Kinn, welche erst nach 3 Monaten schwanden. Bei einer

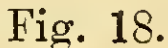


Fig. 18.

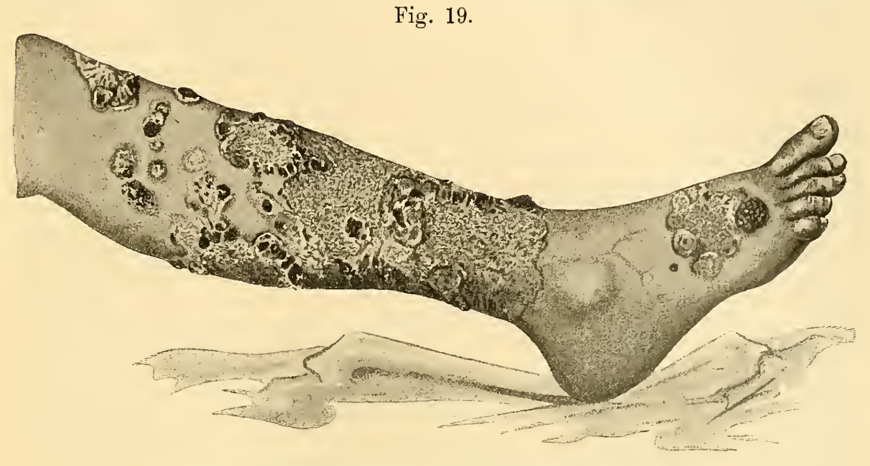


Acne bromica vegetans (nach Kaposis Handatlas).

51jährigen Frau, welche 14 Jahre lang Bromide genommen hatte, und bei der sich nach *Pini* ein sogen. *Bromoderma nodosum fungoides* entwickelt hatte, ergab die mikr. Untersuchung der Knoten in der obersten Schicht eine starke Erweiterung und Proliferation der Gefässe; dann folgte als zweite Schicht ein dichtes Leukocyteninfiltrat und als unterste Schicht eine Lage Bindegewebszellen. Die Epidermis war in starker Wucherung begriffen; stellenweis fand sich Endarteriitis und Periendophlebitis. Endlich kann es zu förmlicher Kachexie mit Appetitverlust, Abmagerung, Zittern, ja zu progressiver Paralyse kommen.

Bei Tieren fand Fröhner in vita ganz analoge Erscheinungen und bei der Sektion ausgebreitete parenchymatöse Myelitis, sowie stellenweise Sklerosierung des Rückenmarkes, parenchymatöse Veränderungen

Fig. 19.



Acne bromica vegetans (nach Kaposis Handatlas).

der cerebralen Ganglienzellen mit Volumvergrösserung und fettige Muskeldegeneration. Hunde ertragen den chron. Bromismus viel besser als Katzen. — Die sogen. Bromidrosis hat mit Bromismus nichts zu thun.

Nachw. Man muss zunächst versuchen, durch Destillation (mit Wasser) etwa in den Organen oder Magencontentis vorhandenes freies Brom abzuscheiden, was aber nur selten gelingt. Jetzt durchtränkt man die Massen mit Kaliumdichromat, säuert mit verd. H_2SO_4 stark an und destilliert von neuem, wobei man das vorher gebunden gewesene Brom erhält. Oft ist diese Destillation aber ohne rechten Erfolg. Man thut daher besser, die Organe, den Harn, das Blut etc. mit KOH einzudunsten und nach Möglichkeit zu verkohlen und zu glühen, ehe man H_2SO_4 und Kaliumdichromat zusetzt. Die in eisgekühlten Gefässen aufgefangenen Destillate werden schon 1. durch ihre rotbraune Farbe, 2. durch ihren Geruch sich als bromhaltig erweisen. 3. Sie wirken auf Indigo und Lackmus entfärbend. 4. Karbolsäure giebt damit einen krystallinischen, in Wasser unlöslichen Niederschlag von Tribromphenol. Auf dieser schon S. 126 erwähnten Reaktion beruht auch die antidotarische Wirkung der Karbolsäure. 5. Man neutralisiert die Destillate mit KOH, verdunstet zur Trockne, glüht und löst die abgekühlte Masse in Wasser. a) Einen Teil dieser Lösung versetzt man tropfenweis mit Chlorwasser, wobei Gelbfärbung eintritt, und schüttelt mit Chloroform oder Schwefelkohlenstoff das freigemachte Brom aus, wobei diese Mittel sich braungelb bis tief orange färben. b) Einen andern Teil der Lösung versetzt man mit Silbernitrat, wobei ein gelblichweisser käsiger Niederschlag entsteht, der am Licht nachdunkelt. Er besteht aus AgBr und löst sich in verd. HNO_3 nicht, in NH_3 schwer, in KCN sowie in Thiosulfat aber leicht. — Der Bromnachweis gelingt im Harn, Speichel, Schweiss, Pustelinhalt, Milch etc. mit Hilfe der eben besprochenen Methode natürlich meist, manchmal jedoch im Harn auch auf bequemere Weise ohne Einäscherung, indem man im Reagenzglas nach Jolles Permanganat und einige Tropfen H_2SO_4 zusetzt und erhitzt, während man gleichzeitig einen Filtrierpapierstreifen darüber hält, welcher mit Paradimethylphenylendiaminpapier getränkt ist. Falls freies Brom entweicht, färbt sich der Streifen ringförmig und zwar im Innern violett, am Rande blau, grün, braun. — Die im Harn zur Ausscheidung kommenden Mengen der Bromide entsprechen, wie für das Aderlasstier schon erwähnt wurde, keineswegs in der Zeiteinheit den ein-

geführten. Falls der Patient kochsalzarm genährt wird, kann er von 80 g, die binnen 8 Tagen ihm zugeführt worden sind, 40 zunächst zurückhalten, da das Brom eben dann das Chlor im Organismus teilweise vertritt. Mehrfach hat man bei Epileptischen, welche längere Zeit reichlich Brom erhalten hatten, nach dem Tode die Verteilung des Broms über die einzelnen Organe studiert. Wenn Doyon im Gehirn einer solchen Patientin 2 g und Féré & Herbert in 2 Fällen sogar 3,48 und 4,99 g Bromkalium gefunden haben, so erklärt sich dies nicht etwa dadurch, dass das Gehirn eine spezifische Attraktion für das Brom besitzt, sondern wohl dadurch, dass dieses Organ zufällig sehr blutreich war. Kunkel & Büchner fanden jedenfalls die grösste Brommenge im Blute (0,52% BrNa, was auf 5 kg Blut 26 g ausmacht). Der Kochsalzgehalt des Blutes war dementsprechend stark vermindert. Das Brom war nicht nur im Blutserum, sondern auch in den Blutkörperchen nachweisbar. Das Gehirn enthielt nur 0,023% BrNa, was auf das ganze Gehirn umgerechnet etwa 0,35 g ausmachen würde. In der bluthaltigen Leber fand Doyon 0,7 g BrK und die anderen beiden Franzosen sogar 3,72 und 4,99 g, während Kunkel & Büchner in der blutfrei gemachten Leber nur Spuren von Bromiden nachweisen konnten. Féré & Herbert fanden ferner bei zwei anderen Epileptischen, wo alle Organe untersucht wurden, im Gehirn 0,073 und 0,090%, in den Lungen 0,082 und 0,156%, in der Leber 0,104 und 0,137%, in der Milz 0,133 und 0,210%, in der Niere 0,100 und 0,216%, im Pankreas 0,043%, in den Hoden 0,28%, in den Skelettmuskeln 0,062%, im Herzmuskel 0,160%, im Rippenknorpel 0,041 und 0,170%, in den Beckenknochen 0,087 und 0,240%, endlich im Blute 0,27%, also die Hälfte der von Kunkel & Büchner gefundenen Menge. Quantitative Bestimmung des Bromgehaltes der Organe von Hunden, welche mit Bromnatrium bis zum dritten Tage vor dem Tode gefüttert worden waren, stammen von Nencki & Schoumow-Simanowsky. Auf Trockensubstanz bezogen fanden sie an Brom im Blute 1,80—1,96%, im Gelenkknorpel 1,25%, in der Niere 1,18%, in den Lungen 1,03%, in der Darmschleimhaut 0,87%, in der Magenschleimhaut 0,50%, im Knochenmark 0,23%, in der Haut 0,20%, in den Wirbelknochen 0,14%, in der kompakten Knochensubstanz 0,12%, im Nierenfett 0,13%. Der Harn enthielt nur Spuren; in der Galle und in den Haaren wurde kein Brom gefunden. Bei einem anderen Hunde ergab sich für die Milz 0,37%, für die Lymphdrüsen 0,33%, für das Gehirn 0,31%, für das Pankreas 0,25%, für das Rückenmark 0,19%, für die Leber 0,16% und für die Muskulatur 0,10%. Für einen Uebergang der Bromide in organische Bromverbindungen sprechen namentlich die Versuche Kunkels & Büchners nicht. Es ist aber wohl kaum zweifelhaft, dass sich solche z. B. im Gehirn doch bilden können, nur sind unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete noch zu geringe. Eine andere Frage ist die, ob die Bromide im Organismus verändert werden können. Diese Frage ist unbedingt mit ja zu beantworten. Wir müssen dabei die unzweifelhafte Bildung von Bromwasserstoffsäure, die Bildung von Bromaten und die nicht bewiesene Bildung von freiem Brom unterscheiden. Dass bei reichlichem Gehalte des Blutes an Bromiden im Magen Bromwasserstoffsäure bei der Verdauung abgesondert werden kann, wurde schon S. 171 besprochen. Es ist z. B. von E. Külz in exakter Weise nachgewiesen worden. Die Oxydation kleiner Mengen von Bromiden zu bromsauren Salzen ist denkbar; jedoch fehlt es an genaueren Untersuchungen über die Bildung von Bromaten im Menschenkörper. Freies Brom ist nach arzneilicher Darreichung von Bromiden nicht mit Sicherheit im Organismus nachgewiesen worden; jedoch ist die den Bromgeruch des Atems und die Aknepusteln bedingende sehr stark reizende Substanz wohl schwerlich ein Bromid. Guttmann, welcher die Aknepusteln zuerst untersucht hat, nahm an, dass das Bromkalium als solches in dieselben übergeht. Die Frage, ob Spuren von Brom im normalen menschlichen Organismus vorkommen, ist von Baldi für die Schilddrüse bejaht worden, während andere dieses Vorkommen in Abrede stellen. Selbstverständlich müsste diese Bromverbindung eine feste, eiweissartige sein. Im Harn kommt nach Einnehmen von Bromkalium nach Vitalis Versuchen eine derartige organische Bromverbindung nicht vor. — Zur quantitativen Bestimmung des Broms oder seiner Verbindungen wird nach Zerstörung der organischen Substanzen Bromsilber gebildet und dieser Niederschlag getrocknet und gewogen.

Lit. Franks Magazin der Arzneimittellehre und Toxik. (Leipzig 1846) Bd. **1**, p. 386 (alte Lit.). — Husemann, Tox. p. 790 (Fall Snell). — Gaz. hebdom. de méd. 1868, Nr. 17 (Bromkaliumverg.). — Boston med. and surg. Journ. 1868, p. 282

(Bromkaliumverg.). — Compt. rend. T. **70**, 1870, p. 882 (Elimination der Bromide durch den Harn). — Rabuteau, Gaz. hebdom. de méd. 1868, Nr. 5, 8 und 17 (bromsaure Salze). — Ders., Gaz. méd. de Paris 1869, p. 312. — Steinauer, Virch. Arch. Bd. **50**, 1870, p. 235. — Schüle, Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie Bd. **32**, 1875, p. 470. — Ch. Chauvet, Du danger des médicaments actives dans les cas des lésions rénales. Paris 1877. — P. Guttmann, Virch. Arch. Bd. **74**, 1878, p. 540. — Hirt, Handb. d. Gewerbekrankheiten 1873, p. 448. — Eulenburg, Gewerbehygiene p. 54. — Loewy, Wiener med. Presse 1880, p. 971. — Fr. Klöpfel, Irrenfreund 1880, Nr. 5. — Brosius, ibid. Nr. 6—7. — R. Böhm, Handb. d. Intox. II. Aufl. p. 24. — L. Lewin, Nebenwirkungen etc. (sehr ausführliche Zusammenstellung). — Binz, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 139. — Rosenbach, Neurolog. Cbl. 1884, Nr. 2. — Berglund, Z. f. anal. Chem. Bd. **24**, 1885, p. 184 (Best. von Br). — Sehrwald, Wiener med. W. 1889, Nr. 25—26 (Karboldämpfe zur Einatmung empfohlen). — S. Monnikendam, Ueber Spaltung von Jod- und Bromverbindungen im tierischen Organismus. Diss. Amsterdam 1886; ref. in Maly Jbs. Jg. **16**, 1886, p. 97 (eine Zerlegung der Bromide konnte nicht nachgewiesen werden). — E. Külz, Z. f. Biol. Bd. **23**, 1886, p. 460. — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. **7**, 1888, p. 231. — Ch. Féré & L. Herbert, Compt. rend. de la soc. de biol. 1891, p. 670 (quant. Best. im Gehirn u. in der Leber). — Dieselben, Ebenda p. 769 (quant. Best. in allen Organen). — Ch. Féré, Ebenda p. 771 (bei intravenöser Inj. sind von allen Bromiden Bromstrontium u. Bromnatrium die ungiftigsten, Bromquecksilber u. Bromgold aber die giftigsten). — Ch. Féré & L. Herbert, Ebenda 1891, p. 807 (in den ersten Tagen wird von eingespritztem BrNa bei Kan. und Meerschw. nur wenig ausgeschieden). — D. S. Macnair, Chem. News **66**, 1892, p. 5 (Nachw. von Chlor u. Brom in Gegenwart von Jod). — C. Schierholz, Wiener Mh. f. Chem. **13**, 1892, p. 1 (Trennung von Brom, Chlor u. Jod). — A. Nicolle, Journ. de Pharm. et de Chim. **28**, 1893, p. 298 (Best. des Gesamtbroms im Harn). — K. Pandi, Pester med.-chir. Presse 1893, Nr. 33. — M. Nencki & E. O. Schoumow-Simanowsky, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 313. — R. Engel, Compt. rend. **118**, 1894, p. 1265 (Trennung von Chlor u. Brom). — A. Villiers & M. Fayolle, Ebenda **118**, 1894, p. 1265. — Bruck, Apoth.-Ztg. 1895, Nr. 96, p. 839 und Allgem. med. Centr.-Ztg. 1898, Nr. 28. — Flechsig & Laudenheimer, Inn. Cbl. 1897, p. 624 (Bromide werden im Org. zurückgehalten). — Büchner, Ueber die Verteilung des Broms im Organismus. Diss. Würzburg 1898. — A. Jolles, W. kl. Rundschau 1898, Nr. 12 (Bromnachw. im Harn). — Jos. Fell, Ueber die Schicksale der Bromsalze im tierischen Org. Diss. Würzburg 1899. — Dar. Baldi, Bull. della soc. med. chir. di Pavia 1899. — G. Pini, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. **52**, 1900, p. 163 (Bromoderma nodosum). — G. Sticker, Z. f. kl. M. Bd. **45**, 1902 (Bromnachw. in Speichel u. Harn; das Brom tritt im Speichel schubweise nach längerem Kauen auf). — C. van Leersum, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 85. — A. Heffter, Ergebn. d. Physiol. **2**, Jg. 1902, p. 102. — R. Stanziale, Ann. de Dermat. 1904, Nr. 1, p. 15 (Mikroben bei Pemphigus vegetans). — E. Salkowski, Z. f. angew. Ch. 1903, p. 1084 (Bromnachw. im Harn). — Dom. Ganassini, Boll. chim. farm. 1904, März (Nachw. von Chlor u. Brom). — Ueber Bromakne sei noch verwiesen auf Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. **5**, 1873, p. 554 und Bd. **6**, 1874, p. 393 (J. Neumann); Bd. **25**, 1893, p. 901; Bd. **42**, 1898, p. 254; Bd. **45**, 1898, p. 129, 138 u. 411; Bd. **47**, 1899, p. 441. Von hygienischem Interesse: B. Fischer & Proskauer, Ueber Desinfektion mit Chlor u. Brom. Mitteil. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **2**, 1884, p. 308. — A. Wernich, Desinf. mit Bromdampf. Med. Cbl. 1882, Nr. 11.

Ueber bromsaure Salze wird bei den chlorsauren und über Bromoform beim Jodoform geredet werden. Auch das Bromäthyl wird dort Erwähnung finden.

3. Jod und seine Verbindungen.

Das Jod findet sich in der Natur im Meerwasser, den Meerpflanzen, Meertieren (Jodospongien), ferner in einigen Soolquellen (Tölz), im Chilisalpeter, in manchem Steinsalz und in der Schilddrüse und den Zellkernen der Wirbeltiere, hier aber in fester organischer Bindung.

Aet. und **Stat.** Freies Jod hat bisher als Joddampf nur Intoxikationen von Chemikern und Arbeitern in chemischen Fabriken vereinzelt veranlasst. Dieselben äusserten sich als Reizung der Schleimhäute. Von den Präparaten des Jod muss von vornherein gesagt werden, dass sie nicht alle in gleicher Weise die Jodwirkung entfalten, sondern dass man verschiedene Gruppen derselben unterscheiden muss. In eine erste Gruppe, welche dem freien Jod fast gleichwertig ist, gehört die Jodtinktur, von der P. Richter 16 letal verlaufene Vergiftungen zusammengestellt hat, ferner, die Lugolsche Jodjodkaliumlösung, das Jodglycerin und die Lösung in Chloroform, in Schwefelkohlenstoff und in Paraffinum liquidum. In eine zweite Gruppe rechnet Dragendorff diejenigen Stoffe, welche Jod so schwach gebunden enthalten, dass es leicht frei wird und deren Wirkung deshalb der des freien Jods nahe kommt. Solche Stoffe sind Bromjod, Chlorjod, Jodschwefel, Jodstärke (Amylum jodatum), Jodvasogen und das Jodcyan, bei dem jedoch gleichzeitig mit der Jodwirkung auch die noch viel stärkere der Blausäure zur Geltung kommt, so dass wir hier nicht davon reden wollen. In eine dritte Gruppe setzt Dragendorff die Verbindungen des Jods mit giftigen Metallen wie Jodzink, Jodkadmium, Quecksilberjodür HgJ s. Hydrargyrum jodatum flavum und Quecksilberjodid HgJ_2 s. Hydrargyrum bijodatum rubrum. Bei diesen Präparaten entwickelt sich gleichzeitig mit der Jodwirkung auch die des betreffenden Metalles. Erst in eine vierte Gruppe gehören die medizinisch so sehr viel benutzten Verbindungen Jodkalium KJ, Jodrubidium RbJ, Jodnatrium NaJ, Jodammonium NH_4J, welche therapeutisch so viel benutzt werden. Es ist sehr zu bedauern, dass das Arzneibuch das Jodkalium als Kalium jodatum bezeichnet und sich dadurch in Widerspruch zu der internationalen chemischen Nomenklatur setzt, welche unter Kaliumjodat nur das jodsaure Salz KJO_3 verstehen kann. Verwechslungen sind unter solchen Umständen ganz unausbleiblich. Für uns hier sind Jodate natürlich jodsaure Salze, während wir die jodwasserstoffsauren Salze als Jodide bezeichnen. In eine fünfte Gruppe müssen wir das Jodipin, das Jodeigon und das Jodalbuminat, in eine sechste die Jodsäure HJO_3, Acidum jodicum und die Jodate, wie jodsaures Kalium und Natrium KJO_3 und $NaJO_3$, Kalium und Natrium jodicum des Arzneibuchs, setzen; in einer siebenten folgt das Jodal s. Monojodaldehyd C_2H_3JO, das Jodäthylen etc., in einer achten das Jodoform und in einer neunten die Jodverbindung der Schilddrüse. Wir können nur wenige dieser Substanzen hier genauer besprechen, und zwar die der neunten Gruppe erst am Schlusse dieses Kapitels.

a) Wirkung des freien Jods und der Jodide.

Wirk. Das freie Jod bedingt den Jodismus acutus. Es verschwindet bei Kontakt mit eiweisshaltigen Geweben oder Flüssigkeiten, indem es teils von den Alkalien, teils von den Eiweisssubstanzen gebunden wird. Im Blute setzt sich freies Jod nach Binz mit dem doppeltkohlensauren Natrium des Serums nach folgender Formel an:

$$6\,NaHCO_3 + 6\,J = 6\,CO_2 + 5\,H_2O + 5\,NaJ + NaJO_3$$

$6\,NaHCO_3$	$6\,J$	$6\,CO_2$	$5\,H_2O$	$5\,NaJ$	$NaJO_3$
Natrium bikarbonat	freies Jod	Kohlen-säure	Wasser	Jod-natrium	jodsaures Natrium.

Ein Sechstel des freien Jods wird danach also zeitweise zu jodsaurem Natrium oxydiert und 5 Sechstel als Jodid gebunden. Das Blutserum wird dabei wesentlich in seiner Alkalescenz herabgesetzt. Dies ist uns ein Fingerzeig, antidotarisch Alkalien zu verabfolgen, bezw. ins Blut zu infundieren. Ausser auf die Aschensalze des Blutes wirkt das freie Jod, welches eingedrungen ist, aber auch auf die Eiweisssubstanzen des Serums und der Blutkörperchen ein. Totes Eiweiss im Reagenzglas bindet reichlich Jod; aber man kann es ihm durch Dialyse wieder entziehen. Lebendes Protoplasma bildet dagegen verschiedenartige, zum Teil feste Eiweissverbindungen (Harnack); rote Blutkörperchen werden hämolysiert (Pellacani) und das gelöste Hämoglobin bei noch weiter vorhandenem Ueberschuss von Jod tiefgreifend zersetzt bis zu Hämatin. Lebende Organzellen, z. B. der Leber, der Nieren etc., werden von freiem Jod abgetötet und können sehr bald danach den mikroskopischen Eindruck der fettigen Degeneration machen.

Die Jodide machen im Gegensatz zum freien Jod, falls sie verdünnt eingeführt werden, zunächst gar keine auffallenden Erscheinungen. Werden sie jedoch konzentriert oder sogar in Substanz genommen, so entfalten sie wohl eine heftige Wirkung, aber dies ist nicht Jodwirkung, sondern Salzwirkung, und diese ist beim Jodkalium der nach Chlorkalium auftretenden sehr ähnlich. Auch am isolierten Froschherzen lässt sich dieselbe mittels Jodkalium nach Wild recht schön nachweisen. In Praxi kommt diese Salzwirkung durch Jodide nur sehr selten vor. Sehr häufig dagegen ist die durch Zersetzung der Jodide entstehende Giftwirkung. Wir sahen beim Brom, dass subkutan gegebenes Bromnatrium im Magen als freie Bromwasserstoffsäure bei der Verdauung erscheint. Nach Nencki & Schoumow-Simanowsky wird bei analogen Versuchen nach Jodalkalizufuhr auch Jodwasserstoffsäure im Magen abgesondert, aber stets in viel kleineren Mengen, als dies bei der Bromwasserstoffsäure der Fall ist.

In höherem Grade interessiert uns eine zweite Umsetzung der Jodide, bei welcher kleine Mengen von freiem Jod abgespalten werden, die nun ihrerseits subakuten Jodismus bedingen. Es ist sehr auffallend, dass dieser bei manchen Menschen schon nach 1—2 g Jodkalium eintritt (Mauchle), während Haslund und Gutteling wiederholt Dosen von 30—57 g pro Tag ohne Schaden gegeben haben wollen. Es müssen also bei manchen Menschen begünstigende Umstände für das Zustandekommen der Jodabspaltung vorhanden sein. Dass die CO_2-Spannung der Gewebe hinreichend ist, aus Jodalkalien Jodwasserstoffsäure frei zu machen, hat Schwenkenbecher soeben von neuem bewiesen; nachdem Binz schon längst die Lehre aufgestellt hatte, dass lebendes Protoplasma bei der Anwesenheit von CO_2 erst Jodwasserstoffsäure frei mache und aus dieser dann freies Jod abspalte. Natürlich wird das freigemachte Jod nach Binz sofort wieder vom Protoplasma gebunden. Eine zweite Möglichkeit des Entstehens von freiem Jod bietet der Speichel, der selbst im gekochten Zustande nach dem Ansäuern nicht nur auf Jodate, son-

dern auch auf Jodide nach Binz jodabspaltend wirkt. Die Jodabspaltung aus den Jodaten beruht auf dem Rhodangehalt des Speichels. Für die Zerlegung der Jodide kommt nicht dieser, sondern der Gehalt an wirklicher salpetriger Säure, bezw. an einer Substanz, welche wie salpetrige Säure wirkt, in Betracht. Wir müssen auf diesen wichtigen Punkt, über welchen die Ansichten differieren, etwas näher eingehen. Nach Schaer enthält der Speichel auch im frischen Zustande Salze der salpetrigen Säure, und zwar soll der Gehalt an diesen in umgekehrtem Verhältnis zum Rhodangehalt stehen. Schönbein äussert sich nur dahin, dass der Speichel eine Substanz enthält, welche auf Jodwasserstoff wie ein Nitrit wirkt. Hoppe-Seyler sagt in seiner physiologischen Chemie (1877) bei Besprechung des Speichels nichts von Nitriten, erkennt aber die Richtigkeit der Schönbeinschen Angabe an. Thierfelder endlich äussert sich in der siebenten Auflage des Handbuchs von Hoppe-Seyler (1903) dahin, dass im ganz frischen Speichel nach Wurster in der Regel keine salpetrige Säure vorhanden ist, wohl aber nach einigem Stehen, und dass diese dann durch mit verdünnter H_2SO_4 angesäuerten Jodkaliumstärkekleister und durch andere Reagentien nachweisbar ist. Offenbar giebt es nun Menschen, bei welchen im Magen der verschluckte Speichel reichlich salpetrige Säure entwickelt und dadurch aus dem eingenommenen Jodkalium Jod frei macht, während bei der Mehrzahl der Menschen dies nicht der Fall ist. Muck will den Jodismus auf Freiwerden von Jod aus Jodiden durch das Rhodankalium des Speichels, des Nasensekrets und des Konjunktivalsekrets beziehen. Dies ist jedoch eine unzulässige Annahme, da durch Rhodan nur Jodate, aber nicht Jodide zersetzt werden. Mucks Anschauung verlangt also die Hilfshypothese, dass bei zum Jodismus neigenden Menschen relativ reichliche Oxydation von Jodiden zu Jodaten stattfände. Dies ist aber unerwiesen. Eine dritte Möglichkeit der Entstehung von freiem Jod bieten die im Nasenschleim und Darminhalt sich findenden reduzierenden Bakterien, welche die Nitrate der Nahrung (z. B. des Trinkwassers) zu Nitriten reduzieren und dadurch indirekt Jodwasserstoffsäure zerlegen. Wir wissen, dass bei Menschen mit chronischem Nasenkatarrh sich ein sauer reagierender Nasenschleim bildet, welcher an solchen Mikroben sehr reich ist. Eine vierte Möglichkeit, das Entstehen von freiem Jod zu erklären, liefern, wie Oppenheimer zuerst ausgesprochen hat, irgendwo im Körper sitzende versteckte Eiterherde (z. B. im Parametrium), deren Staphylokokken oder sonstige Mikroben entweder direkt durch ihren Lebensprozess oder indirekt durch ihre Stoffwechselprodukte die Jodide zerlegen. Altenburg hat auf meine Veranlassung die Jodkaliumzersetzung im Brüteschrank durch Reinkulturen von verschiedenen beliebig herausgegriffenen Mikroben, nämlich von Vibrio luminescens, Spirillum Cholerae asiaticae, Bacillus pyocyaneus und Aspergillus niger studiert und bestätigen können. Für Aspergillus liess sich ferner nachweisen, dass auch die von ihm verflüssigte und dann von den Mikroben abgetrennte Nährgelatine jodkaliumzersetzend wirkte. Ich zweifle nicht, dass für viele andere Mikroben sich dasselbe nachweisen lassen wird. Wir dürfen also wohl den Satz aufstellen, dass viele Mikroben die Fähigkeit der Jodkaliumzersetzung be-

sitzen, und dass diese Fähigkeit wenn nicht bei allen, so doch bei einzelnen Mikroben auch noch den von denselben abgesonderten Enzymen zukommt. — Eine der im vorstehenden besprochenen vier Möglichkeiten dürfte wohl in allen Fällen die Unverträglichkeit des Jodkaliumgebrauches bedingen. Die dadurch eintretenden Vergiftungssymptome betreffen teils die Schleimhäute des Respirations-, des Digestionstraktus und die Augenbindehaut, teils die äussere Haut. — Die Ausscheidung des Jods aus dem Blute erfolgt der Hauptmenge nach rasch durch den Harn und alle Drüsensekrete. Terrile fand von innerlich oder subkutan gegebenem Jodid schon nach 2 Tagen nichts mehr im Blute, während beim Bromnatrium gerade das Blut noch am 3ten Tage sehr reich daran ist (vergl. S. 177). Terrile fand aber das Jod noch nach 8 Tagen in den Testikeln, welche wie die Schilddrüse zu den Speicherorganen dieses Halogens zu gehören scheinen. Nach van Leersum behielten Tiere, welchen Jodnatrium in isotonischer Lösung nach starken Blutentziehungen infundiert war, dieses wenigstens in den ersten 24 Stunden völlig bei sich; es liess sich z. B. in den Muskeln während dieser Zeit nachweisen. — Nach Suzuki wirkt Jodkalium auf den Pflanzenwuchs günstig.

Sympt. Beim Trinken von Jodtinktur tritt Speichelfluss, Braunfärbung des Mundes, Schlundes, Magens, Erbrechen brauner, ja blauer (amylumhaltiger) Massen und Entzündung der ersten Wege wie durch die früher besprochenen starken Aetzgifte ein, natürlich mit den heftigsten Schmerzen. Ferner erfolgt Albuminurie und Hämoglobinurie. Bei einem Petersburger Arbeiter, der 58 g Jodtinktur (entsprechend 5,8 g Jod) getrunken hatte, trat nach Herrmann am 2ten Tage Kollaps und in der 33sten Stunde der Tod ein. 7 Fälle, in welchen sehr grosse Dosen Jodtinktur, bezw. reines Jod innerlich ertragen wurden, hat Richter zusammengestellt. So erhielt z. B. eine Patientin binnen 2 Monaten 66 g reines Jod ohne andere Erscheinungen als Appetitlosigkeit, Pulsbeschleunigung und Mundgeschwüre zu bekommen; aber auch diese Erscheinungen gingen nach dem Aussetzen rasch vorüber. Bei einem jungen Mädchen, welchem Edm. Rose ein Gemisch von 3,6 g Jodkalium + 150 g Jodtinktur + 150 g Wasser in eine entleerte Eierstockscyste auf 10 Minuten injiziert und dann wieder abgelassen hatte, erfolgte unstillbares Erbrechen, Pulsschwäche, Leibschmerz, Delirien, Somnolenz und Tod am 10ten Tage. Einem Citate von Husemann und von Boehm zufolge hat Velpeau bei 130 mit solchen Einspritzungen behandelten Fällen 30mal tödlichen Ausgang beobachtet. Bei Applikation von Jod auf die äussere Haut erfolgt eine desquamative Dermatitis und bei grösseren Dosen eitrige Entzündung. Jodtinktur wirkt viel stärker als Jodparaffin; Jodvasogen wirkt noch viel schwächer als Jodparaffin, da es nur wenig freies Jod enthält. Beim Einpinseln der Schleimhäute des Halses oder der weiblichen Genitalien mit Jodtinktur oder Lugolscher Lösung kann es zu Erscheinungen kommen, welche denen der schweren Jodkaliumvergiftung zum Verwechseln ähnlich sind. Die kleinste **let. Dos.** soll für freies Jod 3 g betragen; indessen kommen selbst Hunde nach 4—6 g gelegentlich noch mit dem Leben davon. Bei intravenöser Einspritzung sterben Hunde nach Boehm bei Dosen von 4 mg J pro kg Körpergewicht. Bei Pferden wurde

von Hertwig nach intravenöser Einspritzung von 4—8 g J Taumeln, Betäubung, Zusammenstürzen, Beschleunigungsdyspnöe, schmerzhafter Husten, Pupillenerweiterung und Mattigkeit konstatiert. Die Angabe von Blake (1870) und von Edm. Rose, dass die Jodpräparate einen Vasospasmus bedingen, ist von Berg widerlegt, und auch die Versuche von Prevost & Binet sprechen nicht dafür. Soviel über den Jodismus acutus. Der nach Jodkaliumgebrauch auftretende, jedem Arzt geläufige Jodismus subacutus beginnt fast immer mit metallischem Geschmack, Speichelfluss, Schnupfen, Eingenommensein des Kopfes (Stirnhöhlenkatarrh), Rötung und Thränen der Augen, ja Oedem der Lider. Weiter kann es zu Stomatitis, Bronchitis, Asthma, Larynxödem, Supraorbitalneuralgie, Herzklopfen kommen. Von Hautausschlägen ist die bekannteste Form die Jodakne (Fig. 20), welche der S. 180 besprochenen Bromakne analog ist. Auch hier enthält der Pustelinhalt das Gift. Bei manchen Menschen nehmen die Jodexantheme die Form

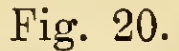
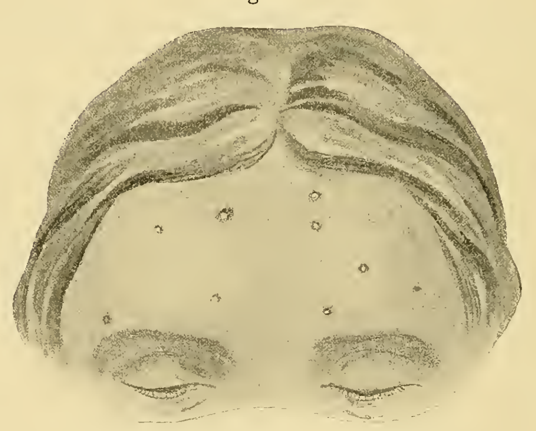


Fig. 20.



Die gewöhnliche Form der Jodakne.

von Urticaria, erysipelatöser Schwellung oder gar von Jod-Pemphigus an. Die seltenste, aber bösartigste Form ist die von Kaposi beschriebene Pemphigus jodinus vegetans, wobei erst pemphigusartige Blasen entstehen, welche platzen und auf deren Grunde dann leichtblutende Gewebswucherungen sich bilden. In Fig. 21 sieht man sowohl frische Blasen als geplatzte mit wucherndem Grunde. Die Heilung der Akne vegetans erfolgt nur langsam und schwierig. Der einzige Patient, welchen ich mit diesem Leiden gesehen habe, fühlte sich nur im Wasserbett wohl. Nach Hutchinson kann der Jodismus sogar zu multipler Sarkombildung führen und nach Walker zu Dermatitis tuberosa. Von weiteren Komplikationen des Jodismus subacutus nenne ich Albuminurie, Cylindrurie, Leukocyturie, Hämoglobinurie. Nach Malachowski können auch Parästhesien und Fieber vorkommen, nach Finger selbt komatöse Zustände und Konvulsionen.

Diagn. Für den Arzt, welcher das Jodkalium eingegeben hat, ist sie natürlich leicht; für jeden anderen kann sie recht schwer sein.

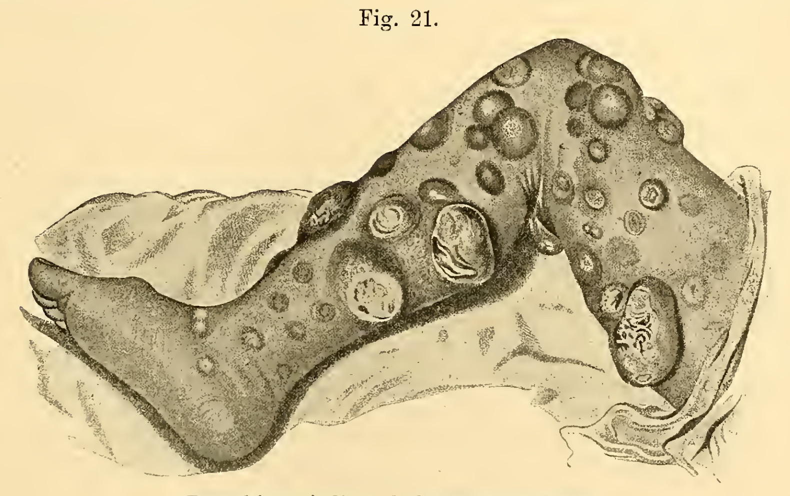
Der metallische Geschmack, der Jodgeruch und der Nachw. von Jod im Speichel und Harn helfen auf den richtigen Weg.

Ther. Nach Entleerung getrunkener Jodtinktur reiche man, da überall zu beschaffen, sofort Brei aus Eiweiss und Stärke, welcher mit den Resten des Giftes Jodalbuminat und Jodstärke bildet und dann wieder entleert werden muss. Unterdessen hat man Natriumthiosulfat s. Natrium subsulfurosum zu besorgen, welches, in 5%iger Lösung gegeben, nach der Formel

$$\underset{\text{freies Jod}}{J_2} + \underset{\text{Natrium-thiosulfat}}{2\,Na_2S_2O_3} = \underset{\text{Natrium-jodid}}{2\,NaJ} + \underset{\text{Natrium-tetrathionat}}{Na_2S_4O_6}$$

die Gesamtmenge des vorhandenen freien Jods in Jodnatrium umsetzt. Besonders eignet sich der Zusatz dieses Salzes zu dem Wasser, welches zur Magenausspülung bestimmt ist. Sehr wichtig ist ferner, wie ich

Fig. 21.



Pemphigus jodinus bullosus et vegetans.

im direkten Gegensatz zu Pellacani behaupten muss, die Zufuhr von Alkalien (Soda, Natrium bicarbonicum), da das Freiwerden von Jod im Organismus bei stark alkalischer Reaktion unmöglich ist, und da einmal freigewordenes Jod leicht zur Ansäuerung der Gewebe und des Blutes Anlass giebt. Gegen die salpetrige Säure des Speichels und der Nasenschleimhaut hat Krönig die Sulfanilsäure empfohlen, welche damit eine unschädliche Verbindung eingeht. Man würde diese Säure besser als Natrium sulfanilicum, in Wasser gelöst (10 : 200), esslöffelweis geben oder sogar mit überschüssigem Alkali. Nitrathaltige Nahrungsmittel (Kleienbrot) und Getränke müssen verboten werden. Gegen die Gastroënteritis würden Eis und Opiate zur Verwendung kommen. Bei äusserlicher Jodverätzung wäscht man mit Thiosulfat und kühlt dann gut. Schwitzbäder unterstützen die Jodausscheidung kaum. Lebensrettend wirkte in einigen Fällen von Jodismus mit Glottisödem die Tracheotomie, auf die man namentlich bei Patienten mit nicht ganz normalem Kehlkopf, speziell bei Luetikern immer gefasst sein muss. Sie kann aber auch bei Menschen mit normalem Kehl-

kopf plötzlich nötig werden. Prophylaktisch von Wichtigkeit ist, dass man ein Jodkalium, welches mit jodsaurem Kali verunreinigt ist, zum therapeutischen Gebrauche gar nicht verwendet. Es ist nicht unmöglich, dass gerade solche Jodkaliumpräparate früher zu Vergiftungen mehrfach Anlass gegeben haben. Die Apotheker sind verpflichtet, ihr Präparat auf Freisein von Jodat zu prüfen. Fr. Losser empfiehlt folgende prophylaktische Massregeln. Um plötzliche Massenresorption von Jodkali zu verhindern, muss man eine protrahierte Resorption der Jodpräparate anstreben. Dies gelingt 1. durch die Verabfolgung in schleimigen Stoffen; 2. durch Zerlegung der Tagesdosis in möglichst viele Einzelgaben; 3. durch Einverleibung der Jodpräparate per Klysma; 4. durch die Ersatzpräparate der Jodalkalien (Jodeiweisse, Jodfette, Jodipininjektionen). Chlorarme Diät hat nach Sellei auf die Verträglichkeit der Jodide keinen Einfluss, während sie bei den Bromiden, wie wir sahen, von Wichtigkeit ist. Mittel wie Bromkalium, Chinin, Antipyrin, Extractum Belladonnae sind von einzelnen Praktikern gegen Jodismus empfohlen, können von mir aber nicht vertreten werden.

Sekt. Beim Menschen findet sich desquamative Entzündung der Schleimhaut des Mundes und Schlundes, eventuell auch Oedem des Kehlkopfeingangs. Auch Pseudomembranen im Pharynx und Larynx wurden beobachtet. Die Schleimhaut des Magens und Duodenums findet sich selbst dann geschwollen, falls die Injektion von Jod z. B. in ein Gelenk oder eine Abscesshöhle stattgefunden hatte. Bei Einführung per os hat die Schleimhaut namentlich im Magen entweder noch deutlich eine gelbbraune Farbe, oder es hat bereits eine Ablösung der vom Jod abgetöteten Zellschichten stattgefunden und die Magenwandungen zeigen nun Ulzerationen und hämorrhagische Verfärbung. Herz, Leber, Niere, ja selbst die Skelettmuskeln können fettig degeneriert sein; in der Niere besteht ausserdem meist noch Glomerulonephritis. In den Kanälchen können Hämoglobincylinder oder sogen. Tröpfchen enthalten sein. In den Pleurahöhlen können blutig gefärbte Flüssigkeitsansammlungen sich finden. Die verschiedensten Organe können multiple kleine Blutaustritte aufweisen, so namentlich auch Pleuren und Lungen. In die Pleurahöhlen oder in andere seröse Höhlen injiziertes freies Jod ruft hier, wie die Praxis längst festgestellt und wie Heinz durch eingehende Versuche an Tieren von neuem dargethan hat, adhäsive Entzündung und Verklebung der Pleurablätter hervor, die in feste Verwachsung übergeht. Der fernere Vorgang dabei ist der, dass das Jod die Endothelzellen abtötet; auf die abgetöteten Zellen lagert sich Exsudatfibrin und dieses wandelt sich in Bindegewebe um.

Nachw. Man verfährt in analoger Weise wie beim Brom, d. h. man destilliert erst das vorhandene freie Jod ab. Ein mit Stärkekleister getränkter Papierstreifen muss sich in den Dämpfen bläuen. Alsdann trocknet und verascht man die Organe oder den Speisebrei unter Zusatz von Aetzkali und von Natriumnitrat bei möglichst niedriger Temperatur, extrahiert die Asche mit Alkohol, verdunstet den Auszug und löst den Rückstand in Wasser. Alsdann säuert man die Lösung mit Schwefelsäure an, setzt etwas doppeltchromsaures Kali zu und destilliert von neuem. Jetzt muss alles vorher gebundene Jod frei geworden sein und übergehen. Das wässerige Destillat schüttelt man, falls es nicht schon an sich deutlich nach Jod riecht und die Stärkereaktion giebt, besser mit Schwefelkohlenstoff als mit Chloroform aus, wobei sich eine violettrote Färbung bildet.

Falls nicht Jod, sondern Chlorjod in den zu untersuchenden Massen vorhanden war, so versetzt man den in Wasser gelösten Glührückstand mit HNO_3 bis zur schwach sauren Reaktion und versetzt tropfenweis mit Argentum nitricum, wobei erst alles Jod und erst dann Chlor oder Brom fällt. Das gefällte Jodsilber ist in NH_3 sehr schwer löslich. Mit Soda stark geglüht, geht es in Jodnatrium und metallisches Silber über. Ein zweiter Weg, in dem Glührückstand neben viel Chlor- wenig Jodverbindungen nachzuweisen, besteht darin, dass man ihn in viel Wasser löst, mit ClH ansäuert und mit Palladiumchlorür versetzt, wobei das Jod als schwarzbraunes Palladiumjodür fällt, Chlor und Brom aber in Lösung bleiben. Auch Thallium- und Bleinitrat fällen Jod (gelb) schon aus sehr verdünnten Lösungen der Jodide. Merkurinitrat fällt die Jodide zinnoberrot. Den Niederschlag von Jodpalladium kann man zur quantitativen Jodbestimmung verwerten. — Der den Arzt besonders interessierende Nachw. des Jods im Harn kann, falls nicht Jodoform oder gewisse andere organische Jodverbindungen verabfolgt sind, direkt, also ohne Einäscherung und ohne Destillation ausgeführt werden: 1. Mit H_2SO_4 und Natriumnitrit wird das Jod aus den Jodiden frei gemacht und kann durch Stärke nachgewiesen werden. 2. Versetzt man eine Harnprobe mit dem gleichen Volumen konz. ClH und vorsichtig mit einigen Tropfen verd. Chlorkalklösung, so entsteht eine braune Zone und auf Stärkezusatz Bläuung. Starker Indikangehalt bedingt schon an sich Bläuung und kann daher diese Reaktion stören. Rogovin hat die Empfindlichkeit verschiedener Jodproben für tierische Flüssigkeiten geprüft und empfiehlt die nachstehenden drei: 1. Zusatz von verd. Schwefelsäure und 1 Tropfen rauch. Salpetersäure; Ausschütteln mit Chloroform (Probe von Harnack). 2. Ebenso, nur nicht Ausschütteln, sondern Stärkezusatz; die entstehende Bläuung schwindet in der Hitze (Probe von Harnack). 3. Zusatz von verd. Schwefelsäure und Kaliumnitrit; Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff (Probe von Sandlund). Nach Einnahme von 5 mg KJ gelang es mit diesen Proben, den Jodnachweis im Harn zu führen. — Zum Nachweis von Jodiden im Blute kann man versuchen, die Bildung von Jodhäminkrystallen zu verwerten, wie auf meine Veranlassung Karfunkel dies mit Erfolg gethan hat. — Was den Ablauf der Jodausscheidung nach Jodideinfuhr anlangt, so fand Anten bei sehr sorgfältigen Versuchen an Menschen folgendes. Nach einer einmaligen Dosis von 0,5 g Jodkalium findet die höchste stündliche Ausscheidung durch den Harn in der zweiten Stunde statt. Die mittlere nach dieser Dosis im Harn ausgeschiedene Menge beträgt 75% des Eingenommenen. Die Dauer der Ausscheidung beträgt bei einer Gabe von 0,5 g etwa 40 Stunden. Dieser Zeitraum steigt mit der Zahl der genommenen Dosen. Einnehmen des KJ im schleimigen Vehikel verzögert die Ausscheidung wesentlich, Beigabe von Kalisalpeter oder Kochsalz beschleunigt sie dagegen. Dieser Angabe möchte ich anfügen, dass nach Debogorji-Mokrijewitsch die Dauer der Abscheidung von KJ und anderen Arzneimitteln durch die Niere in hohem Grade von der Qualität und Quantität der Nahrung beeinflusst wird. Bei animalischer Nahrung und besonders bei Fleisch verläuft die Ausscheidung durch die Niere bedeutend schneller als bei Pflanzenkost. Die Ausscheidung des KJ durch den Speichel erlischt nach Anten 5—6 Stunden vor der Ausscheidung durch den Harn. Das bei Jodschnupfen durch die Nasenschleimhaut abgesonderte Sekret enthält Jod in einer Menge, welche 0,9—1,5% des eingenommenen KJ entspricht. Die Ausscheidung des KJ durch den Schweiss ist zwar von Binet behauptet worden, aber von Rozsahegyi und von Anten konnte diese Angabe nicht bestätigt werden. Der Uebergang des KJ in den Fötus kann als erwiesen angenommen werden; der Uebergang in die Milch ist seit Lewald (1857) bekannt und namentlich von Stumpf nachuntersucht und bestätigt worden. Bei der Analyse der einzelnen Organe fand Heubel (1865) das Gehirn frei von KJ, während die Nieren, die Speicheldrüsen, die Lungen und die Hoden reich daran waren. Die Ablagerung in den Haaren ist durch Howald bekannt geworden. — Nach Justus enthält der normale Organismus des Menschen und der Tiere in vielen Organen Jod. Wir werden unten davon noch zu reden haben.

Lit. Zunächst seien folgende acht Dorpater Dissertationen genannt: 1. P. Frahm, De jodii natura et usu medico, 1823; 2. Jul. Holtermann, De vi et effectu kalii jodati in digestionem et nutritionem felium, 1851; 3. Geo. Arroneet, De jodii et kalii jodati effectuum diversitate, 1852; 4. Lud. Strauch, Meletemata de kalio jodato, 1852; 5. Em. Heubel, Ueber das Verh. versch. Körperorgane zur KJ-Resorption, 1865; 6. Friedr. Sartisson, Zur Kenntnis

der KJ-Wirkung; 7. Friedr. Berg, Zur Pharm. u. Tox. der Jodpräparate, 1875; 8. Alex. Raphael, Ueber die Jodzahl einiger Harne, 1891. — Cl. Bernard, Arch. gén. de méd. **1**, 1853, p. 13 (Hunde scheiden nach einmaliger Darreichung einer grossen Dose KJ das Mittel 3 Wochen lang im Speichel aus). — Edm. Rose, Virch. Arch. Bd. **35**, 1866, p. 12. — F. Herrmann, St. Petersb. med. Ztschr. **15**, 1869, p. 336. — Kämmerer, Virch. Arch. Bd. **59**, 1874 (KJ wird im Blute durch die CO_2 in HJ umgewandelt). — Buchheim, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1874, p. 104. — C. Binz, Virch. Arch. Bd. **62**, 1875, p. 124. — Schönfeldt, Ebenda Bd. **65**, 1875, p. 451. — Boehm, Arch. exp. P. Bd. **5**, 1876, p. 329. — C. Binz, Ebenda Bd. **8**, 1878, p. 309; Bd. **10**, 1879, p. 153; Bd. **11**, 1879, p. 216; Bd. **13**, 1880, p. 113. — Fenwick, Lancet 1875, 13 nov., p. 698 (Tracheotomie nach KJ-Gebrauch). — Bogolepoff, Arb. aus dem pharm. Institute zu Moskau, hrsg. von Sokolowski, 1876, p. 126. — Adamkiewicz, Charité-Ann. Jg. **3**, 1878, p. 381 (Nachw. des Jod in Aknepusteln). — A. Rozsahegyi, Jahresber. f. Pharm. u. Tox. 1878, p. 564. — Petitjean, Accidents de la peau et des muqueuses déterminés par l'administration de l'iodure de potassium. Paris 1879 (KJ-Verg.). — Jacubasch, Charité-Ann. Jg. **6**, 1881. — H. Schulz, Pflüg. Arch. Bd. **27**, 1882 (Zerlegung der Bromide u. Jodide im Organismus). — Zesas, W. m. W. 1882, p. 529 (Albuminurie nach Jodpinselung). — Dumontier, Contribution à l'étude de l'empoisonnement par l'iode. Thèse de Paris 1882 (4 Fälle von Jodtinkturverg.). — P. Ehrlich, Charité-Ann. Jg. **10**, 1885 (Sulfanilsäure als Antidot). — Krönig, Ebenda (über dasselbe). — Bresgen & Binz, Inn. Cbl. 1886, Nr. 9 (2 Fälle von Verg.). — S. Monnikendam, Ueber Spaltung von Jod- u. Bromverb. im tier. Org. Diss. Amsterdam 1886. — E. Külz, Z. f. Biol. Bd. **23**, 1886, p. 460 (Zerlegung der Jodide in der Magenschleimhaut). — Ottolenghi, Rivista clin. di Bologna 1886, Nr. 2 (Krankheiten verlangsamen die Jodausscheidung). — Th. Geissler, Ueber die Ausscheidung des Jods durch die Niere. Diss. St. Petersburg 1888, russisch. — E. Malachowski, Ther. Mh. 1889, p. 162 (KJ-Verg.; ältere Citate). — Röhmann & Malachowski, Ebenda p. 301 (Entstehung u. Ther. des Jodismus). — Hg. Schulz, Ebenda p. 367. — Fournier, Gaz. des hôp. 1889, Nr. 21 (2 Verg. mit Tod durch Glottisödem). — P. de Molènes, Arch. gén. de méd. 1889, juin (Wirk. grosser Dosen von KJ). — Oppenheimer, Ther. Mh. 1889, p. 537. — Röhmann & Malachowski, Ebenda 1890, p. 32. — Prevost & Binet, Revue de la Suisse rom. **10**, 1890, Nr. 8 (Blutdruckversuche). — De la Barcerie, Ther. Mh. 1890, p. 420 (Verg.) — L. Kessler, St. Petersb. m. W. 1891, Nr. 27 (Verg.). Lemoine, La Méd. moderne 1891, Nr. 51 (Purpura jodica). — E. Jendrássik, Ung. Arch. f. Med. Bd. **1**, 1891, Heft 1. — Finger, W. m. W. 1892, Nr. 36. — P. Jannasch & K. Aschoff, Z. f. anorg. Ch. Bd. **1**, 1892, p. 144, 245 u. 248 (Trennung von Chlor, Brom, Jod). — C. Schierholz, Wiener chem. Mh. Bd. **13**, 1892, p. 1 (über dasselbe). — Trafesnikow, Ther. Blätter 1893, Nr. 2 (Pemphigus vegetans nach Jodidverg.). — N. Walker, Mh. f. pr. Dermatol. Bd. **14**, H. 7 (Dermatis tuberosa nach Jodidbehandlung). — H. Thoms, Pharm. Centralhalle 1893, 10 (in organ. Massen weist man das Jod nach durch Erhitzen mit konz. H_2SO_4, wobei Joddämpfe entweichen). — E. Pollacci, Corso di chim. med. farm. **12**, 1893, p. 125 (Stickstoffdioxyddämpfe zum Freimachen von Jod aus Jodiden, und Phosphor zum Freimachen von Jod aus Jodaten). — Asher, Z. f. Biol. Bd. **29**, 1893, p. 247 (in den Lymphgefässen findet sich beim Eingeben von KJ das Mittel in stärkerer Konzentration als im Blute). — A. Villiers & M. Fayolle, Compt. rend. **118**, 1894, p. 1332 (Best. von Jod neben Bromiden u. Chloriden). — A. Jolles, Z. f. anal. Ch. Bd. **33**, 1894, p. 543 (die Sandlundsche Nachweismethode ist für den Harn nicht sehr scharf). — H. Sandlund, Arch. d. Pharmac. Bd. **232**, 1894 (verd. H_2SO_4 u. Kaliumnitrit zum qual. Nachweis; ferner 2 quantit. Methoden). — Meinecke, Chem.-Ztg. 1894, p. 157 (KJ begünstigt die Stärkebläuung durch Jod mehr als alle anderen Salze). — C. Lonnes, Z. f. anal. Ch. Bd. **33**, 1894, p. 409 (Jodstärke bedarf zur Bläuung des Jodwasserstoff). — C. Binz, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 185 (zur pharm. Kenntnis der Halogene). — Dreser, Ebenda p. 204 (über dasselbe). — Mauchle, Schweizer Korr.-Bl. 1894, Nr. 7 (Verg. durch 1,0 KJ). — P. N. Raikow, Chem.-Ztg. 1894, Nr. 85 (quant. Trennung von Jod u. Chlor). — J. H. Kastle, Americ. Chem. Journ. **17**, 1895, p. 704 (neues Reagens auf Br und J). — Debogorji-Mokrijewitsch, Wratsch **16**, 1895, p. 1318. — Barthels, cit. nach Kunkel, Tox., Diss. Würzburg 1895 (das Jod zirkuliert im Org. als Jodalbuminat). — C. Binz & N. Zuntz, Fortschr. d. Med. 1895 (ins Blut gespritztes Nosophen wird sofort als Na-Salz in den Darmkanal ausgeschieden, wofern der Harn sauer reagiert). — E. Ludwig, Chem. Ber. **29**, 1896, p. 1454

(ozonhaltige Aldehyde zum Jodnachw.). — Scheele, in Abegg-Festschrift (Danzig 1898), Nr. 9 (eingeriebenes Jodvasogen wird kaum resorbiert). — R. Heinz, Virch. Arch. Bd. **151**, 1898, p. 45 und Bd. **160**, 1900, p. 365; M. m. W. 1901, Nr. 15 (Jod macht typische adhäsive Entzündung). — Howald, Z. f. physiol. Ch. Bd. **23**, 1897, p. 209. — W. Kuhlmann, Ueber die Behandlung der Jodverg. mit Natrium subsulfurosum. Diss. Würzburg 1898. — O. Xylander, Ueber die Ausscheidung von Jod im Harn nach Applikation von Jodsalben. Diss. Würzburg 1899. — L. Lewin, Nebenwirkungen, dritte Aufl. 1899 (reichhaltige Kasuistik). — J. Anselm, Ueber Jodaufspeicherung im tier. Körper nach Jodfütterung. Diss. Würzburg 1900. — R. Stockman & Fr. J. Charteris, Journ. of Phys. **26**, 1901, Nr. 3—4 (Wirk. der Jodide auf die Froschmuskulatur). — Dieselben, Brit. med. Journ. 23 nov. 1901 (Wirk. der Jodide auf Herz u. Kreislauf). — Jon. Hutchinson, Arch. of Surgery **11**, 1901, Nr. 42. — Stepanow, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 411 (Zersetzung des KJ durch Nitrite im Org.). — P. Richter, D. Aerzte-Ztg. 1902, H. 4 (Aufzählung aller Fälle von Verg. durch freies Jod). — S. Suzuki, Chem. Rep. 1902, p. 299. — Jos. Sellei, Mh. f. pr. Dermatol. **34**, 1902, p. 240. — Fritz Lesser, D. m. W. 1903, p. 849. — C. van Leersum, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 85. — Anten, Ebenda Bd. **48**, 1902, p. 331 (über den Verlauf der Ausscheidung der Jodide; mit Anführung der gesamten einschlägigen Arbeiten, die ich hier übergehe). — H. U. Kobert, Das Wirbeltierblut etc. (Stuttgart 1901) p. 48 u. 59 (Jodhämin). — Karfunkel, D. m. W. 1902, Nr. 36 (klinisch ist die bequemste Methode des Jodnachweises im Blute die Bildung von Jodhäminkrystallen nach Teichmann). — E. Rogovin, B. kl. W. 1903, p. 863. — H. Tardivi, L'Union pharm. 1903, p. 234 (über die Zusammensetzung der Niederschläge der Alkaloide mit Mayers Reagens, Dragendorffs Reagens etc.; chemisch sehr wichtig). — R. Heinz, D. m. W. 1903, p. 375 (die Penzoldt-Fabersche Probe, die Resorptionsfähigkeit des Magens mittels Jodkalium zu messen, beruht auf unerwiesenen Voraussetzungen und ist wohl nur eine Probe für die Magenmotilität). — A. Heffter, in Ergeb. d. Physiol. Jg. **2**, 1903, p. 104 (Resorption u. Ausscheidung von Jod u. Jodiden; kritische Uebersicht mit Lit.). — Wild, Inn. Cbl. 1904, p. 300 (KJ hat ausgesprochene Salzwirkung auf das Froschherz; bei Jodismus gebe man kaliarme Kost u. vertausche das KJ mit NaJ). — Schwenkenbecher, Arch. An. u. Phys. Jg. 1904, p. 121 (die intakte Haut nimmt wässerige Lösungen von KJ unter Zerlegung in HJ auf).

b) Wirkung der Jodsäure und ihrer Salze.

In einem für die Praxis des Lebens geschriebenen Buche darf die Jodsäure an dieser Stelle nicht übergangen werden, seit sie in Form mehrerer Präparate sich namentlich als Aetzmittel eingebürgert hat. So führt z. B. die Firma E. Merck folgende hierher gehörige Präparate auf: 1. Acidum jodicum anhydricum, J_2O_5, auch Jodsäureanhydrid oder Jodpentoxyd genannt; sie ist ein sehr starkes oxydatives Aetzmittel. 2. Acidum jodicum purum cristallisatum, HJO_3, die gewöhnliche Jodsäure, bildet weisse, wasserlösliche Krystalle und wird äusserlich, sowie innerlich verwendet. 3. Kalium jodicum purissimum, KJO_3, wird von der Chemie als Kaliumjodat bezeichnet, während die Pharmakopöen (s. S. 184) das Kaliumjodid KJ als Kalium jodatum bezeichnen. Diese Aehnlichkeit der Namen genügt natürlich allein schon, um Verwechslungen herbeizuführen. 4. Auch eine Ueberjodsäure HJO_4 existiert, wurde aber bisher nicht therapeutisch verwendet. Die innerliche akute Verg. durch grosse Dosen der genannten Präparate würde sich als echte Aetzwirkung charakterisieren, ist aber bis jetzt noch nicht am Menschen vorgekommen. Bei den arzneilich benutzten kleinen Dosen, etwa in der Höhe der gewöhnlichen kleinen Jodkaliumdosen, tritt bei Menschen, welche zum Jodismus neigen, dieser viel leichter ein als beim Jodkaliumgebrauch, weil die S. 185 angeführten Umstände, welche die Jodide

zerlegen, in noch viel höherem Grade die Jodate zerlegen. Zu den Umständen, welche den Jodat-Jodismus bedingen, kommen noch einige weitere hinzu, welche auf die Jodidzerlegung keinen Einfluss haben und daher oben nicht erwähnt zu werden brauchten, hier aber nicht weggelassen werden dürfen: 1. Das Rhodankalium des Speichels, 2. etwa gleichzeitig angewandtes Morphin, 3. zufällig bestehende, mit Schwefelwasserstoffbildung verbundene Obstipation. Alle diese Umstände begünstigen den Jodat-Jodismus der dazu Disponierten, während andere Dosen von 2,5 g auf einmal vertragen (Melsens). Bei nicht auf ihre Immunität geprüften Patienten müsste ich vor dem innerlichen oder gar subkutanen Gebrauch der in Rede stehenden Mittel dringend warnen, namentlich da eine zwingende Indikation zur innerlichen Verwendung derselben nicht besteht. Die Giftigkeit der verdünnten Jodsäurelösungen beruht auf ihrer leichten Reduzierbarkeit zu Jodwasserstoffsäure. Sobald aber beide Säuren nebeneinander vorhanden sind, tritt nach der Formel

$$\underset{\text{Jodsäure}}{HJO_3} + \underset{\text{Jodwasserstoffsäure}}{5\,HJ} = \underset{\text{freies Jod}}{6\,J} + \underset{\text{Wasser}}{3\,H_2O}$$

Abspaltung reichlicher Mengen von freiem Jod ein. Die oben aufgezählten 4 Momente begünstigen diese Abspaltung. Dieselbe ist schon im Magen zu befürchten, und gerade deshalb wird vom Apotheker gefordert, dass er ein von Jodaten freies Jodkalium führt. In einem von Boehm beschriebenen Falle kam es nach Subkutaninjektion von Natrium jodicum zu schweren Magenläsionen. Nach Köhler und nach Binz bewirken schon Dosen von 0,2 g jodsaures Natrium pro kg Tier Lähmung des Gehirns bis zum völligen Stupor. Schon bei noch kleineren Dosen tritt bei Hunden und Katzen Speichelfluss und Erbrechen auf. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemcentrums; macht man künstliche Atmung, so wird in einem späteren Stadium und bei höheren Dosen auch das Herz gelähmt, während es anfangs normal zu sein scheint. Die Sektion zeigt den Magen gerötet und ekchymosiert; bei protrahierten Vergiftungen zeigen Leber, Niere und Herzmuskulatur Degenerationserscheinungen. Auch für Frösche und Fische ist jodsaures Natrium erheblich giftig. Bei der Prüfung des Blutes nach dem Tode der Tiere konnte Dreser kein Methämoglobin nachweisen. Bei direkter Mischung von Jodaten mit Blut tritt nach v. Mering ebenfalls keine Methämoglobinbildung ein, trotzdem das Blut die Jodate reduziert. Nach Takayama wirken jodsaures Kalium und Natrium sowohl hämolytisch als methämoglobinbildend, wenn auch nicht gerade sehr stark. Bei chlorsauren Salzen tritt die Methämoglobinbildung dagegen so in den Vordergrund, dass wir diese Salze bei den Blutgiften besprechen müssen.

Die Ausscheidung der jodsauren Salze aus dem Organismus erfolgt zum grössten Teil in Form von Jodiden und nur zum kleinsten Teil in Form von Jodaten in allen für Jodide früher besprochenen Sekreten. War die Jodatmenge klein, so kommen nur Jodide zur Ausscheidung. Nach dem Tode und nach der Harnentleerung geht die Umwandlung der Jodate in Jodide unter Umständen weiter vor sich, so dass das Ergebnis der Harnanalyse und der Leichenuntersuchung nicht für die Verhältnisse in vita beweiskräftig ist.

Eigenartig ist nämlich das Verhalten des Harns zu Jodsäure. Einige im Harn enthaltene Stoffe, wie Rhodankalium und Harnsäure, wirken nach dem Ansäuern mit H_2SO_4 auf Jodsäure nach Marung jodabspaltend. Dieses freigewordene Jod wird aber sofort wieder gebunden, denn der Harn des Menschen und des Hundes besitzt umgekehrt auch die Fähigkeit, freies zugesetztes Jod zu binden. Diese Fähigkeit ist nicht immer gleich gross. Sie wird durch die sogen. Jodzahl des Harns ausgedrückt. Bestimmungen dieser Jodzahl liegen vor von Jolles, von Walko und von meinen Schülern Raphael und Marung.

Lit. Melsens, Mém. couronnés et autres mém. publ. par l'acad. roy. **17**, 1865, p. 44. — C. Binz, Arch. exp. P. Bd. 8, 1878, p. 320 u. Bd. **13**, 1881, p. 118. — H. Köhler, D. Z. f. prakt. Med. 1877, Nr. 40 u. 1878, Nr. 30—31. — R. Boehm, Sitz.-Ber. d. Marburger Ges. z. Bef. d. ges. Nat. 1882, Nr. 4, p. 65. — J. Ruhemann, Ther. Mh. 1894, p. 117 u. 158 (ther. Empfehlung der Jodate). — Dreser, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 204. — A. Jolles, W. m. W. 1890, Nr. 16, p. 450. — Raphael, Dorp. Arb. Bd. **10**, 1894, p. 149. — Karl Walko, Z. f. Heilk. Bd. **21**, 1900, p. 1. — E. Marung, Arch. internat. Ph. **7**, 1900, p. 369. — J. H. Kastle & El. Elvove, Americ. Chem. Journ. **31**, 1904, p. 195 (im Warmblüterorganismus findet gleichzeitig Oxydation von Nitriten und Reduktion von Nitraten zu Nitriten statt; dies hat auch für die Jodverbindungen Bedeutung). — J. Ruhemann, Virch. Jbt. 1902, Bd. **1**, p. 193 (Reduktion der Jodsäure durch Harnsäure).

c) Wirkung des Jodoforms.

Das Jodoform CHJ_3 kann 4 verschiedene Formen der Verg. veranlassen. Die erste Form ist das Jodoformekzem, welches bei Aerzten, welche mit Jodoform hantieren, und bei den damit verbundenen Patienten, auch wenn die Wunde nur sehr klein ist, auftreten kann, aber zum Glück zu seiner Entstehung eine gewisse Ideosynkrasie voraussetzt. Nach sofortiger völliger Beseitigung des Mittels heilt das Leiden oft von selbst; im anderen Falle kann es sehr bösartig werden. Alle Erscheinungen des S. 188 besprochenen Jodschnupfens und des Jodasthmas können hinzutreten. Die zweite Form ist der akute, meist excitative Jodoformismus, welcher bei Menschen nicht vorzukommen scheint, aber wiederholt bei Tieren beobachtet worden ist, namentlich bei Hunden. Er verläuft mit starker Aufregung, wutähnlichen Anfällen und Konvulsionen. In den Pausen besteht ein komatöser Zustand. Gleichzeitig gehen Herzarbeit und Körpertemperatur stark herab und der Tod erfolgt im Kollaps. Das Jodäthylen macht ausnahmslos Excitation, und zwar in Form der Rindenepilepsie. Die dritte Form ist der subakute, mehr depressive Jodoformismus. Er kommt bei Menschen, welchen zu grosse Dosen unseres Mittels in Wunden, seröse Höhlen oder Gelenke gebracht worden sind, zur Entwicklung und äussert sich teils als katatonische Psychose, teils als Paranoia z. B. mit Verfolgungswahn, seltener als Grössenwahn. Die Symptome, durch welche Schede zuerst auf diese eigenartige Wirkung des Jodoforms aufmerksam wurde, waren Hallucinationen, Gedächtnisschwäche, Melancholie. Die Prognose dieser Psychosen ist günstig, falls das überschüssige Jodoform entweder aus der Wunde entfernt werden kann, oder beim Ausbruch der Krankheit schon völlig resorbiert ist. Ueberführung in eine Nervenheilanstalt ist jedoch durchaus nötig. Als eine vierte Form der Verg. können wir den Jodoformismus intestinalis unterscheiden. Er entsteht durch innerliches Einnehmen grosser Dosen von Jodoform, ist bei uns in Deutschland aber sehr selten. In einem von Frauenthal beobachteten Falle

kam es bei einer Frau beim Einnehmen von 8 g des Mittels binnen 24 Stunden zu heftigem Kopfschmerz, Koliken, Durchfällen und intensivem Geruch des Atems nach Jodoform. Nach Poljäkow soll 1 g pro kg Körpergewicht die bei innerlicher Darreichung tödliche Dose sein; indessen werden manchmal von Hunden noch 2 g pro kg überstanden. Da das Jodoform in Wasser unlöslich ist, so setzt das Zustandekommen der Vergiftungen eine Zersetzung des Mittels voraus, wofern es nicht in direkten Kontakt mit Fettgewebe kommt, welches das unzersetzte Jodoform aufzunehmen im stande ist. Das Sterilisieren des Jodoforms bei über 100 ° C. ist zu verwerfen, da schon hierbei nach Schmidt Jod abgespalten wird, welches sich mit Wasser oder Glycerin zu Jodwasserstoffsäure umsetzt. Der CH-Rest, welcher dabei übrig bleibt, wird nach demselben Autor zu Kohlenoxyd und kann seinerseits natürlich auch störend wirken. Aber auch unsterilisiertes und nicht mit Fett in Berührung stehendes Jodoform zersetzt sich, wie man längst weiss, und wie ich durch Altenburg von neuem habe prüfen lassen, auf Wunden und in Höhlen der Patienten auf zweierlei Weise, nämlich 1. durch die vorhandenen Mikroben bezw. durch deren Stoffwechselprodukte, und 2. durch das lebende Protoplasma. Wenn Heyn & Rovsing keine Einwirkung der Mikroben auf das Jodoform und daher auch keine Abtötung der letzteren bei ihren Versuchen feststellen konnten, so lag dies lediglich daran, dass sie die Versuche trocken anstellten. Altenburg erhielt nicht nur mit Staphylokokken, sondern auch mit Bacillus subtilis, mit Pyocyaneus, mit Aspergillus niger, Amylomyces Rouxii und Saccharomyces Cerevisiae, also mit Mikroben der verschiedensten Art (Bazillen und Pilzen) unzweifelhafte Jodoformzersetzung. Bei einigen der Mikroben liess sich das jodoformspaltende Enzym auch von der Reinkultur trennen. Altenburg stellte weiter auch Versuche über die Zerlegung des Jodoforms durch protoplasmatische Gebilde von Tieren und Menschen an. Die Zellen des Hodens, der Dickdarmschleimhaut und der Prostata wirkten energisch zerlegend, Fleisch dagegen kaum. Von käuflichen Eiweisspräparaten wirkten die meisten ebenfalls kaum jodoformzerlegend. Wo am Körper des Patienten Jodoform direkt mit lebenden Zellen in Berührung kommt, da wird es zersetzt, und wir erhalten dieselben Wirkungen, welche freies Jod hervorruft, nur dass sie langsamer verlaufen. Pathologisch-anatomisch nehmen wir bei solchem direkten Kontakt namentlich Verfettung und Blutaustritte wahr. In einem hier beobachteten Falle, wo ein Jodoformtampon die Leber direkt berührt hatte, und wo die Patientin unter Somnolenz starb, glich die Leber einer Phosphorleber und enthielt sowohl gelöstes Jodoform als aus abgespaltenem Jod entstandenes Jodid. Die Mosetigschen Jodoformknochenplomben haben bisher keine Verg. veranlasst. Das Jodoform erscheint im Harn als Jodid, als Jodat, als Jodglukuronsäure und als feste Jodeiweissverbindung. Nach innerlicher Eingabe wird der Magen und Darm entzündet gefunden und enthält neben unverändertem Jodoform Jodid und Jodat.

Lit. C. Binz, Arch. exp. P. Bd. 8, 1878, p. 309 u. Bd. **13**, 1880, p. 113 (mit älterer Lit.). — Högyes, Ebenda Bd. **10**, 1879, p. 228. — C. Binz, Virch. Arch. Bd. **89**, 1882, p. 389 (Verh. der Auswanderung der Leukocyten zum Jodof.). — Behring, D. m. W. 1882, p. 146 u. 1884, Nr. 17. — Marchand, Virch.

Arch. Bd. **93**, 1883, p. 518 (Jodof. u. Riesenzellenbildung). — Harnack & Gründler, B. kl. W. 1882, Nr. 20 u. 1883, Nr. 47 (Ausscheidung des Jodof. im Harn). — Zeller, Arch. f. kl. Chir. Bd. **28**, 1883, H. 3; Z. f. physiol. Ch. Bd. 8, 1884, p. 70 (über dasselbe). — Harnack, Ebenda Bd. 8, 1884, p. 158 u. B. kl. W. 1886, Nr. 20 u. 52 (über dasselbe). — P. Pellacani, Annali univ. **269**, 1884, p. 497 (Jodäthylen macht Rindenepilepsie). — Heyn & Rovsing, Fortschr. d. Med. **5**, 1887, Nr. 3 u. 9. — Behring, D. m. W. 1888, Nr. 20 (beim Zerfall des Jodof. durch die Wundsekrete soll Acetylen entstehen). — Frauenthal, New York med. Journ. 1891. — P. Näcke, B. kl. W. 1892, Nr. 7 (4tägige Bewusstseinsstörung durch äusserliche Anwendung von Jodof.). — Matsche, Ther. Mh. 1893, Nr. 10 (Jodof.-Dermatitis). — Stubenrauch, D. Z. f. Chir. Bd. **37**, 1893, p. 405 u. Der ärztl. Praktiker 1894, Nr. 26. — Schellenberg, D. Arch. f. kl. Chir. Bd. **49**, 1895 (es giebt drei Grade von Verg. durch Jodof.). — R. Elbe, Histol. Untersuch. über die Veränderungen, besonders den vermehrten Fettgehalt der Organe, bei der Jodof.-Verg. des Kan. Diss. Rostock 1899. — Al. Fraenkel, W. kl. W. 1900, Nr. 47, p. 1085 (die spezifische Wirk. des Jodof. wird bestritten). — Frommer & Panek, W. m. W. 1900, Nr. 17, p. 807 (beim Erhitzen von Jodof.-Glycerin geht Jodabspaltung vor sich). — C. H. L. Schmidt, Arch. intern. Ph. 8, 1901, p. 111 u. 187. — Fr. Altenburg, Ebenda p. 125 (mit weiterer Lit.). — S. Angiolani, Chem. Cbl. 1903, Bd. **1**, p. 48 (Jodof. erscheint im Harn als Jodid u. Jodat). — G. Dencks, Zur Statistik der Jodof.-Intox. in ihren Allgemeinerscheinungen. Diss. Königsberg 1903. — Mosetig-Moorhof, D. Z. f. Chir. Bd. **71**, 1904, p. 419.

d) Wirkung der jodhaltigen Schilddrüsensubstanz.

Durch Baumann wissen wir, dass das Jod ein normaler Bestandteil des Wirbeltierorganismus ist. Dieses normale Jod findet sich nach seiner Ansicht in der Schilddrüse, und nur in dieser, während Bourcet und namentlich Justus auch in anderen Organen, besonders in Zellkernen, Jod gefunden haben wollen. Die Form, in welcher das Jod in der Schilddrüse enthalten ist, nannte Baumann Thyrojodin. Das Handelspräparat heisst Jodothyrin. Oswald, welcher Baumanns unvollendete Arbeiten fortgesetzt hat, nennt die jodhaltige Muttersubstanz des Jodothyrins Thyreoglobulin. Sie findet sich im normalen Schilddrüsenkolloid. Bei Schwund dieser Substanz durch Krankheiten, wie z. B. bei der kropfigen Entartung (Struma cystica) der Schilddrüse oder bei der Exstirpation der Drüse entwickeln sich Krankheiten. Dies erklärt sich unter der Annahme, dass unsere Drüse 1. mit Hilfe des Thyreoglobulins schädliche Substanzen, welche beim normalen Stoffwechsel sich bilden, unschädlich macht; 2. durch das Thyreoglobin a) den Stoffwechsel und das Wachstum gewaltig anregt, b) frühzeitige Senescenz und Arteriosklerose verhindert; c) dauernd gewisse tonische nervöse Erregungen ausübt.

Die durch experimentelle Schilddrüsenexstirpation an Tieren erzielten Veränderungen finden sich in ausgezeichneter Uebersichtlichkeit zusammengestellt und kritisch besprochen bei v. Eiselsberg, auf den ich verweisen muss. Für die Lehre von den Intoxikationen muss ich mich mit folgenden Angaben begnügen. Die totale Exstirpation der Schilddrüse wirkt bei verschiedenen Tierklassen verschieden. Beim Hunde bewirkt sie Tetanie, die um so eher zum tödlichen Ende führt, je mehr Fleisch die Tiere bekommen, während Milch und Vegetabilien das Leben zu verlängern im stande sind. Bei Affen tritt ebenfalls Tetanie ein, die jedoch der rein vegetabilischen Kost wegen nicht so rasch zum Tode führt wie beim Hunde. Je länger das Leben aber dauert, desto mehr entwickelt sich noch ein zweites Krankheits-

symptom, nämlich myxödematöse Schwellung des Unterhautzellgewebes. Wird die Schilddrüse bei ganz jungen Schafen, Ziegen, Kaninchen, Eseln und Schweinen operativ entfernt, so treten erstens schwere Wachstumsstörungen, ja geradezu Zwergwuchs (s. Fig. 22 u. 23) auf; zweitens kommt es sehr frühzeitig zu senilem Marasmus, der sich in atheromatöser Entartung der Gefässe ausspricht; drittens entwickelt sich Idiotie, ja Kretinismus.

Die durch angebornen Mangel oder krankhaften Schwund des normalen Schilddrüsengewebes oder endlich auch durch operative Entfernung der Schilddrüse beim Menschen entstehenden Störungen fasst v. Eiselsberg in folgende 4 Gruppen zusammen: 1. Myxoedema foetale s. intrauterinum (angeborner Kretinismus, fötale Rhachitis); 2. Myxoedema infantile (endemisch, sporadisch); 3. Myxoedema spontaneum der Erwachsenen (Cachexie pachydermique); 4. Myxoedema operativum, chronicum (Cachexia strumipriva) und acutum (Tetania thyreopriva). Diese 4 Gruppen finden ihre befriedigende Erklärung in den bei Tieren nach der Schilddrüsenentfernung auftretenden Störungen. Sowohl diese Störungen bei Tieren als die beim Menschen sich findenden Krankheitserscheinungen werden durch arzneiliche Darreichung von frischer oder getrockneter Schilddrüse oder von käuflichen Präparaten der Jodsubstanz dieser Drüse gebessert. Dadurch wird der Beweis, dass diese Symptome Ausfallserscheinungen, bedingt durch den Mangel des Thyreoglobulins, sind, ein zwingender.

Fig. 22a.

Fig. 22b.

a. 4monatliche normale Ziege von demselben Wurfe und bei gleicher Fütterung wie die nebenstehende.
b. 4monatliche Ziege, bei der die Schilddrüse am 21. Lebenstage total entfernt worden ist.

Wie der Mangel an Thyreoglobin Vergiftungserscheinungen macht, so macht auch das zu reichliche Vorhandensein desselben Störungen, die allerdings verschieden beschrieben werden. Nach Schilddrüseneingabe tritt nach Lanz, der selbst mit zwei Freunden bis zu 30 g der Drüse genoss, Pulsbeschleunigung bis auf 120 pro Minute ein. Buschan, der ebenfalls an sich selbst das Mittel prüfte, stellte fest, dass diese Tachykardie bei Fleischnahrung stark ausgeprägt ist, bei Pflanzenkost aber mehr oder weniger in Wegfall kommt. Dagegen kam es auch bei reiner Pflanzenkost durch 6 g Drüse zu Gliederreissen, Müdigkeit und Hitzegefühl. Bei Hunden erzielte Georgiewsky durch

frischen Saft von Kinderschilddrüsen Tachykardie, Abmagerung, Polydipsie, Polyurie und Glukosurie. Eine Berliner Künstlerin, welche 30 Tage lang je 6 Tabletten aus sogen. Thyreoidin genommen hatte,

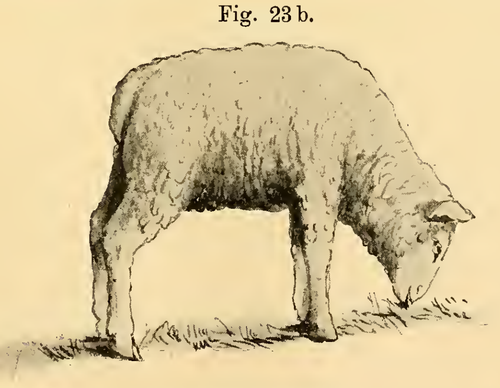
Fig. 23 a.



6monatliches normales Schaf von demselben Wurfe und bei gleicher Fütterung wie das untenstehende.

verlor dadurch nicht nur 17 Pfund ihres Körpergewichtes, sondern wurde einem Berichte von v. Notthoft zufolge gleichzeitig hydrämisch, neurasthenisch und bekam Herzklopfen. An anderen Patienten

Fig. 23 b.



6monatliches Schaf, bei dem am 10. Lebenstage die Schilddrüse total entfernt worden ist.

hat man gastrische Beschwerden, Schweisse, Schwindel, stenokardische Anfälle und Durchfälle eintreten sehen. Diese Erscheinungen fasst man unter dem Namen Thyreoidismus zusammen. Während es sich hier um einen arzneilichen Thyreoidismus handelt, haben wir beim Morbus Basedowii nicht selten mit einem auf deutlicher Ver-

grösserung der Schilddrüse beruhenden pathologischen Thyreoidismus zu thun, bei dem die Tachykardie ebenfalls stark ausgesprochen ist. Die Theorie, dass die Sekretion der Schilddrüse beim Morbus Basedowii krankhaft vermehrt ist, stammt von Moebius und wurde durch die operative Verkleinerung, welche in vielen Fällen Besserung schaffte, als richtig erwiesen.

Wie oben schon erwähnt wurde, besteht der Satz, dass lediglich die Schilddrüse Jod enthält, nicht mehr zu Recht. Justus fand pro kg Substanz in der Schilddrüse des Menschen 97 mg J, in der des Kalbes aber nur 10 mg. Nächst der Schilddrüse folgen die menschliche Leber mit 12 mg J pro kg, Horn der Nägel des Kalbes mit 10 mg, Niere und Ovarien des Menschen mit je 10 mg, Niere des Kalbes mit 6 mg, Magen des Menschen mit 9,89 mg, Haut mit 8,79 mg, Haupthaar mit 8,44 mg, Menschennagel mit 8,0 mg pro kg etc. In welcher Verbindung das Jod sich in den genannten Organen findet, ist nicht genügend bekannt; es scheint jedoch eine andere zu sein als die in der Schilddrüse und dürfte daher auch andere Funktionen haben als jene.

Lit. E. Baumann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **21**, 1895, p. 319; M. m. W. 1896, Nr. 6, 14 u. 17. — E. Baumann & E. Roos, Z. f. physiol. Ch. Bd. **21**, 1896, p. 481. — E. Baumann, Ebenda Bd. **22**, 1896, p. 1. — E. Roos, Ebenda p. 16. — S. H. Frenkel & M. Frenkel, B. kl. W. 1896, p. 37 (Jod im Harn nach Schilddrüsendarreichung). — A. Oswald, Z. f. physiol. Ch. Bd. **23**, 1897, p. 265. — Hutchinson, Ther. Mh. 1898, p. 629 (die pharmak. Wirkungen der Schilddrüse). — E. v. Cyon, Pflüg. Arch. Bd. **70**, 1898 (zur Phys. der Schilddrüse u. des Herzens). — A. Oswald, Z. f. physiol. Ch. Bd. **27**, 1899, p. 14 (die Eiweisskörper der Schilddrüse). — Derselbe, Ueber die chem. Beschaffenheit und die Funktion der Schilddrüse. Habilit.-Schrift. Strassburg 1900. — Terrile, D. Med.-Ztg. 1900, p. 680 (nach Jodeingabe hält die Schilddrüse es am längsten zurück; nächst ihr folgen die Hoden). — Suiffet, Chem. Cbl. 1900, Bd. **2**, p. 486 (quant. Angaben über den Jodgehalt der Schilddrüse). — E. v. Cyon & A. Oswald, Pflüg. Arch. Bd. **83**, 1901, p. 199 (das Schweinethyreoglobin ist wirksamer als das der normalen menschlichen Schilddrüse; letzteres wieder ist immer noch wirksamer als das der kropfigen Schilddrüse). — A. Oswald, Virch. Arch. Bd. **169**, 1902, p. 444 (Chemie u. Physiologie des Kropfes). — Derselbe, Hofmeisters Beitr. Bd. **2**, 1902, H. 10—12 (das Kropfkolloid ist ein Gemisch von Thyreoglobulin mit einer phosphorhaltigen Eiweisssubstanz). — E. Roos, M. m. W. 1902, p. 1607 (Wirk. des Jodothyrin auf Pat.). — J. Justus, Virch. Arch. Bd. **170**, 1902, p. 501 (das Jod sitzt in den Zellkernen nicht nur der Schilddrüse und kann mikrochemisch nachgewiesen werden). — A. v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie, Lief. 38, Stuttgart 1901 (mit Aufzählung aller Arbeiten über Schilddrüsenexstirpation). — J. Justus, Virch. Arch. Bd. **176**, 1904, p. 1 (quant. Jodbestimmung in normalen Organen). — André Monéry, Journ. de Pharm. et de Chim. [6] **19**, 1904, p. 288 (zahlreiche Bestimmungen des Jodgehaltes der Schilddrüse von Menschen u. Tieren). — W. Weygandt, Der heutige Stand der Lehre vom Kretinismus. Halle 1904. — Siehe auch Bd. I dieses Lehrb. S. 267.

4. Fluor und seine Verbindungen.

Das Fluor findet sich in der Natur namentlich als Flussspat CaF_2, als Kryolith $3NaF + AlF_3$, spurweise in einzelnen Mineralquellen und Pflanzen, sowie endlich in den Eiern, der Milch, den Zähnen und Knochen der Wirbeltiere. Neuerdings kommen organische und unorganische Fluorverbindungen in den Handel, als deren Ausgangspunkt meist der Flussspat dient.

Aet. Das freie Fluor ist ein so seltener Körper, dass es kaum erwähnt zu werden braucht. Es zerlegt bei der Einatmung im Moment des Kontaktes mit den feuchten Schleimhäuten das Wasser derselben, wobei sich Fluorwasserstoffsäure und Ozon bilden. Dabei werden die Schleimhäute selbstverständlich stark angeätzt. Wichtiger als das freie Fluor ist für die Praxis des Arztes die zum Glasätzen viel benutzte Fluorwasserstoffsäure s. Flusssäure FH und deren Natronsalz, das Fluornatrium FNa, welche beide bisweilen auch therapeutisch benutzt werden und dabei Intoxikationen bedingen können. Auch die organischen Fluorverbindungen sind ausnahmslos giftig, und zwar selbst bei äusserlicher Anwendung.

Wirk. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass die Dämpfe der Flusssäure analoge und wohl kaum schwächere auf Aetzung und Ansäuerung beruhende Vergiftungserscheinungen bedingen als die Dämpfe der Salzsäure. Bei einem von W. Müller (unter Hg. Schulz) angestellten Versuche lebten freilich zwei Katzen 4 Tage in einer Atmosphäre, welche so viel Flusssäure enthielt, dass Glas angeätzt wurde. Der Versuch bedarf der Wiederholung. Die Wirkung des Fluornatriums wurde neuerdings namentlich von Tappeiner und von Hewelke eingehend geprüft. Danach ist diese Substanz ein wohl durch Kalkentziehung wirkendes (vergl. S. 73) Protoplasmagift, welches auf der Hornhaut Geschwüre veranlasst, subkutan Nekrose und Eiterung macht und bei Einspritzung ins Blut unter fibrillären Muskelzuckungen und Krämpfen das Centralnervensystem lähmt. Die Gerinnbarkeit des Blutes wird dabei aufgehoben, wohl weil das dazu nötige Kalcium an Fluor gebunden wird. Auch für isolierte Nerven und Muskeln wirkt FNa giftig. Bakterien gegenüber wirkt es als Antiseptikum. Bei der Ausscheidung durch die Magenschleimhaut kann es diese entzünden; dasselbe geschieht bei der Einführung des Salzes per os in den Magen. Der Blutdruck sinkt durch vasomotorische Lähmung und durch Herzschwächung. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemcentrums.

Sympt. Die an Menschen bis jetzt vorliegenden Beobachtungen über die Wirkung der Flusssäure und ihrer Alkalisalze widersprechen sich in auffallender Weise. Nur darüber, dass konz. Lösungen der Säure auf der äusseren Haut Blasen und Aetzungen machen, die schwer heilen, ist kein Zweifel. Während aber die einen Autoren sagen, dass sie bei mit Flusssäuredämpfen beschäftigten Arbeitern in Glasfabriken Ulcerationen der Konjunktiva, des Naseneingangs, des Zahnfleisches, der Mundschleimhaut, sowie heftigste Laryngitis und Bronchitis mit eitrigem Auswurf haben entstehen sehen, sagen andere von alledem nichts aus, sondern rühmen den heilsamen Einfluss dieser Dämpfe bei beginnenden Lungenerkrankungen; ja Bergeron hat die verblüffende Angabe gemacht, man könne täglich Flusssäure inhalieren lassen. Ich kann nicht dringend genug davor warnen, solchen Angaben Glauben zu schenken. Der belgische Chemiker Louyet starb an den Dämpfen der Säure. Ein Mann, welcher absichtlich 15 g Flusssäure trank, starb nach 35 Minuten (King). Fluornatrium und Kieselfluornatrium sind nach K. Aso schon in 0,005%iger Lösung für Tiere giftig. Für Menschen sind beide ebenfalls gefährlich. Nach Baldwin veranlassten

5 g FNa bei einem Menschen ernsthafte Vergiftungserscheinungen, und 10 g wirkten letal. Allerdings gelang es, eine dritte Person, welche sogar 50 g eingenommen hatte, zu retten. Baldwin selbst empfand schon nach 0,25 g Uebelkeit. Subkutan wirken bei Kaninchen und Hunden Dosen von 0,3—0,4 g pro kg Tier tödlich. Bei Patienten, welche oftmals auch nur Dosen von 0,01 g bekamen, kam es nach gewissenhaften Autoren schliesslich zu hartnäckigen Katarrhen des Magens, während andere umgekehrt ihre Patienten dabei gesund werden sahen. Dass nach Fluornatrium ein durch Atropin schwer zu stillender Speichelfluss bei Menschen und Tieren entsteht, ist unzweifelhaft. Subkutan macht FNa Eiterung, Zuckungen, ja epileptiforme Anfälle.

Sekt. Ulcerationen und entzündliche Reizung des Magendarmkanals und nephritische Veränderungen sind mehrfach nach der intravenösen subkutanen und auch nach der stomachalen Applikation der Fluorverbindungen gefunden worden. Bei dem erwähnten Selbstmörder war das Blut sauer. In den Knochen und Zähnen fand Tappeiner bei chronischer Verg. die Hauptmenge des FNa als Flussspat krystallinisch abgelagert. Auch in der Leber kann es nach Kieselfluornatriumverg. zu Krystallbildung kommen (Carlau).

Ther. Entfernung aus der giftigen Atmosphäre; Darreichung von Chlorkalcium.

Nachw. Man würde in der Asche nach Fluoriden suchen, welche beim Uebergiessen mit H_2SO_4 glasätzende Dämpfe entwickeln. Falls freilich viel Kieselsäure anwesend war, misslingt der Versuch, da sich Siliciumfluorid bildet, welches keine ätzenden Dämpfe liefert. Man leitet dann die Dämpfe in etwas Wasser, filtriert den entstehenden gallertigen Niederschlag von Kieselsäure ab und engt das Filtrat nach Zusatz einiger Tropfen eines Baryumsalzes ein, wobei Kieselfluorbaryum sich in Krystallen abscheidet. Genaueres siehe bei Fresenius, Anl. zur quant. Anal. p. 431, bei Tammann und bei Jodlbauer.

Lit. W. Krimer, Rheinische Jahrbücher f. Med. u. Chir. Bd. 2, 1820. — Rabuteau, Étude expérimental sur les effets physiologiques des fluorures et des composés métalliques en général. Paris 1867. — R. King, Virch. Jbt. 1873, Bd. **1**, p. 359. — L. Waddell, Journ. of anat. and physiol. 1884, vol. **18**, p. 145. — Eug. Chevy, De l'acide fl. et de son emploi. Bull. gén. de thér. 1885, p. 108. — G. Tammann, Z. f. phys. Chem. Bd. **12**, 1888, p. 322. — A. Langgaard, Ther. Mon. 1888, p. 178. — Wilh. Müller, Exp. Beiträge zur Kenntnis der Flusssäurewirkung. Diss. Greifswald 1889. — H. Tappeiner, Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 203 und Bd. **27**, 1890, p. 108. — Hg. Schulz, Ibid. Bd. **25**, 1889, p. 326. — O. Hewelke, D. m. W. 1890, Nr. 22, p. 477 u. Diss. Warschau 1891. — T. J. Bockenham, Brit. med. Journ. 15. Febr. 1890. — Tappeiner & Brandl, M. m. W. 1892, p. 505 (Ablagerung in Knochen u. Zähnen). — Blaizot, Compt. rend. de la soc. de biol. 1893, Nr. 11 (toxicité et emploi thér.). — A. G. Bloxam, Chem.-Ztg. 1893, p. 1244 (FNa ist als Konservierungsmittel für Bier, Fleisch, Fische gefährlich). — Effront, Compt. rend. **118**, 1894, p. 1420 (Wirk. auf Hefe). — Heinr. Harms, Z. f. Biol. Bd. **38**, 1899 (Fluornachw. in Zähnen u. Knochen; mit Lit.). — Jodlbauer, Ebenda Bd. **41**, 1900, p. 487 u. Bd. **44**, 1902, p. 259 (über dasselbe). — O. Carlau, Ein Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte. Diss. Rostock 1903 (Kieselfluornatrium). — Ferd. Jean, Chem. Cbl. 1904, Bd. **1**, p. 472 (FNa als Butterzusatz). — O. Loew, M. m. W. 1892, p. 587.

Von den **organischen Fluorverbindungen** entfalten Methylfluorid und Aethylfluorid typische Fluorwirkungen. Das neuerdings genau studierte Acetylfluorid zerfällt beim Einatmen im Kontakt mit den Schleimhäuten in Flusssäure und in Essigsäure und veranlasst Husten, Bronchitis und Blutspeien. Fluoroform wirkt

nach Binz zunächst wie Chloroform, später aber wie FNa. Die drei von Paternò und Oliveri dargestellten Fluorbenzoesäuren erscheinen nach innerlicher Verabfolgung beim Hund als Fluorhippursäure im Harn wieder, ohne spezifische Giftwirkungen entfaltet zu haben. Eine als Antirheumin oder Fluorrheumin bezeichnete Salbe enthält Fluorphenetol und Difluordiphenyl. Sie wirkt schädlich.

Lit. F. Coppola, Gaz. chim. **13**, p. 521 u. Chem. Ber. **17**, 1884, p. 115. — Fritz Heusler, Arom. Fluorverbindungen. Inaug.-Diss. Bonn 1887. — M. Meslans, Compt. rend. T. **114**, 1892, p. 1020 u. 1069. — C. Binz, Verh. d. Berliner intern. med. Kongresses Bd. **2**, p. 63.

III. Die reizenden Verbindungen der Alkalien und alkalischen Erden.

Die hier zunächst in Betracht kommenden Vergiftungen durch Laugen sind den durch ätzende Säuren hervorgebrachten dadurch ähnlich, dass auch hier unmittelbar nach dem Genuss heftige, auf Aetzung beruhende Schmerzen in Mund, Schlund, Oesophagus, Magen und Unterleib eintreten. Wie dort, so kann auch hier Peritonitis entstehen, Umbildung eines Teiles des Blutes in Hämatin (Alkalihämatin) eintreten und wie dort beim Ueberstehen der Vergiftung später Striktur namentlich der Speiseröhre folgen. Eine genaue Angabe über die Grösse der tödlichen Dose lässt sich bei den Laugenvergiftungen ebenso wenig machen, als bei denen mit Säuren. Ein prinzipieller Unterschied der Laugenvergiftung gegenüber der mit Säuren besteht darin, dass die geätzten Partien hier nicht trocken und brüchig, sondern weich und schmierig werden, da die gebildeten Alkalialbuminate gelatinös aufquellen, ja bei Anwesenheit von viel Wasser sich teilweise lösen. Man bezeichnet diesen Vorgang in der gerichtlichen Medizin als Kolliquation. Leimgebendes Gewebe und Hornsubstanz quellen durch die Aetzalkalien ebenfalls und lösen sich schliesslich, so z. B. die Haare und die Haut. Die zerstörende Wirkung der Aetzalkalien geht weit in die Tiefe und in die Umgebung der geätzten Stelle. Versuche darüber am Kaninchenohr liegen vor von Samuel[1]) und am Darmkanal von A. Lesser[2]). Auch kohlensaure Alkalien bringen wenigstens bei Einführung unter die Haut nicht selten ausgedehnte Nekrosen hervor. Wir kommen auf diesen Punkt beim kohlensauren Natrium zurück. Die Wirkung der Injektion kaustischer Alkalien in die Blutgefässe wurde von Tito Carbone[3]) untersucht. Er injizierte einem Referate Coëns zufolge sowohl Kalilauge als Ammoniak in milligrammatischen Dosen im Scarpaschen Dreiecke in die Schenkelarterie. Nach ihm bringt diese Einspritzung kaustischer Alkalien verschiedene Wirkung hervor, je nachdem man sich vollkommen aseptischer Kaustica oder solcher bedient, welche Mikroorganismen enthalten. Im ersten Falle erhält man

---

[1]) Virch. Arch. Bd. **51**, 1870, p. 41. [2]) Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 193.
[3]) Giornale della R. Accad. d. Med. di Torino, anno **53**, 1890, p. 747.

zwar mehr oder weniger ausgedehnte Nekrosen des Muskelapparats; aber da der Kreislauf ganz oder fast ganz erhalten bleibt, so dauert die Ernährung des Gliedes fort, und dieses zeigt keine weitere Veränderung als Atrophie der Muskelmassen. Im zweiten Falle finden die Fäulniskeime in dem nekrotischen Muskel eine vorzügliche Kulturstätte; sie entwickeln sich und verursachen sekundäre Gefässthrombosen und Gangrän des Gliedes mit dunkler Verfärbung desselben.

Die verschiedenen Gewebe verhalten sich gegen die Wirkung der intravenös eingeführten kaustischen Alkalien auf verschiedene Weise. Während das Bindegewebe und der Gefässapparat nach Carbone wenig oder nicht alteriert werden, verfällt die Muskelfaser schnell in Nekrose. Die Nerven dagegen werden nicht nekrotisiert, sondern erleiden eine Degeneration, welche histologisch der durch die Durchschneidung des Nerven hervorgebrachten sehr ähnlich ist. Der Aetiologie nach würde sich diese Degeneration der sogen. Neuritis degenerativa nähern, welche z. B. durch Aetherinjektion hervorgerufen wird. Die motorische Endplatte degeneriert nicht bloss, sondern wird nekrotisiert. Carbone glaubt, dass der grössere Widerstand der Nerven davon abhängt, dass sie weniger gefässreich sind und (bei diesen Experimenten) mit einer geringeren Menge des Kausticums in Berührung kommen. — Bei Verätzung der Haut durch Aetzlaugen kommt es sekundär ähnlich wie nach Schwefelsäureätzung zu starker Narbenkontraktion.

1. Kali- und Natronlauge.

Unter Kali- und Natronlauge versteht man c. 15 %ige wässrige Lösungen von Aetzkali, Kali causticum, KOH, und von Aetznatron, Natron causticum, NaHO. Letzteres heisst auch Seifenstein und seine Lösung auch Seifenessenz. Verunreinigungen z. B. durch Arsenverbindungen kommen vor.

Aet. und **Stat.** Beide Laugen werden zum Seifenkochen, zum Waschen, Bleichen etc. vielfach benutzt und sind daher in Drogenhandlungen für jedermann zugängig. Kleine Mengen überschüssiger Kalilauge sind in der als Abortivmittel gelegentlich benutzten schwarzen oder grünen Seife, Sapo kalinus venalis s. viridis, enthalten. Zu Selbstmordzwecken wird die Aetzlauge in Wien seit 1860 benutzt, wo v. Hofmann binnen zwei Jahren 17 Fälle zu Gesichte bekam. Die Mortalität beträgt 50—80 %. In Skandinavien ist in den letzten 15 Jahren unsere Verg. ebenfalls häufig geworden; Johannessen hat in Norwegen 1893—98 nicht weniger als 140 Kinder an Laugenverg. zu behandeln gehabt, von denen 12 starben. In den meisten solchen Fällen, welche ich kenne, wurde irrtümlich die in einer Bierflasche aufbewahrte Lauge für eine trinkbare Flüssigkeit gehalten. In den Budapester Krankenhäusern wurden allein im Jahre 1898 127 Fälle von Aetzkaliverg. (meist Kinder) eingeliefert, von denen 18 starben. In Warschau liegen die Verhältnisse analog. Auch dort kommt ein grosser Teil der Fälle auf Verwechslung und betrifft Kinder, obwohl überall es verboten ist, Aetzgifte in Trinkgefässen und Bierflaschen zu verabfolgen. Wohlthuend weicht die Berliner Statistik bei unserem Gift von der Statistik der genannten Orte und Länder ab. So kamen

von 134 Aetzvergiftungen, welche Lesser 1876—78 in Berlin notierte, 114 auf Säuren, aber nur 8 auf Kali- und Natronlauge. Nach Bussenius wurden in der Charité binnen 20 Jahren (1874—94) nur 14 Fälle von Laugenverg. beobachtet, darunter 5 Selbstmorde. Für Norddeutschland liegen die Verhältnisse ähnlich günstig und für England ebenfalls. — Eine ganz eigenartige Aet. bot ein 1894 in Düsseldorf vorgekommener Fall, welcher mir brieflich durch Dr. Stern gemeldet wurde. Einem 47jährigen Irren wurden wegen Abstinenz statt Kochsalzlösung 500 g Kalilauge an beiden Oberschenkeln subkutan infundiert. Der Tod erfolgte nach 15 Minuten.

Wirk. Die beiden Laugen unterscheiden sich hauptsächlich dadurch, dass die K. auch noch aufs Herz enorm schwächend einwirkt, während die N. dies nicht thut. Fettsubstanzen werden ferner von K. in eine flüssige Seife, von N. aber in eine feste verwandelt. Das Blut wird durch beide Laugen in eine braune dicke gelatinöse Masse umgewandelt, in welcher man keine Formelemente mehr findet. In dünnen Schichten kann dieselbe grünlich erscheinen. Chemisch untersucht lässt sich darin Hämatin in alkalischer Lösung nachweisen, welches einen Absorptionsstreifen bei D zeigt. Vergl. Bd. I, S. 98, Fig. 23.

Sympt. Der Geschmack ist furchtbar laugenhaft brennend und veranlasst selbst Selbstmörder oft sofort alles wieder auszuspeien. Aber die Mundschleimhaut ist dann doch schon zerstört und weisslich verfärbt. Kommt das Gift doch in den Magen, so erfolgt heftiges Erbrechen schmieriger, sehr zäher, alkalisch reagierender Massen. Der Puls wird, falls K. genommen ist, klein und langsam. Ohnmachten und Konvulsionen sind nicht die Regel, können aber vorkommen. Auch Durchfall kann fehlen. Im Munde gehen die Laugen unter der Einwirkung der Kohlensäure der Exspirationsluft rasch in Karbonate über; im Magen erfolgt eine teilweise Neutralisierung durch Salzsäure zu Chlorkalium und Chlornatrium; ein weiterer Teil wird wie im Munde zu Karbonaten, ein anderer Teil zu Alkalialbuminaten; der Rest bleibt Aetzlauge.

Diagn. Das Erbrechen alkalisch reagierender, oft braun gefärbter Substanzen, ja schon die schmierige Beschaffenheit derselben genügt dem erfahrenen Arzt. Auch der sehr bald stark alkalisch werdende Harn sichert die Erkennung der Verg. In demselben sind neben amorphen Phosphaten auch Krystalle von phosphorsaurem Kalk (Fig. 3, S. 48), solche von phosphorsaurer Magnesia (Fig. 3, S. 48) sowie von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia (Fig. 1, S. 48 u. Fig. 7, S. 73), also sogen. Tripelphosphate, enthalten. Man darf letztere nicht mit den S. 72 abgebildeten und beschriebenen Krystallen des oxalsauren Kalks verwechseln.

Verl. Nur falls erhebliche Dosen genommen waren, stirbt Pat. schon in den ersten drei Tagen. Meist erholt er sich zunächst etwas und stirbt erst nach Wochen an Narbenstrikturen im unteren Oesophagusabschnitt, an Störungen der Magenthätigkeit, Abscessen im Mediastinum oder an Inanition. Dauernde Nierenstörungen sind nicht gerade häufig, vorübergehende aber meist vorhanden. Die Verengerung des Oesophagus ist bei den überlebenden Fällen recht häufig; Johannessen

sah sie in 74% seiner Fälle. Nur die Hälfte davon liess sich heilen; bei der anderen blieb sie dauernd zurück. Neben der Speiseröhrenstenose kann auch Pylorusstenose entstehen. Hadenfeldt beschrieb eine solche Doppelstenose bei einem 7jährigen Knaben. Die der Speiseröhre schwand bei Sondenbehandlung; die des Pförtners machte eine operative Kommunikation zwischen Magen und Dünndarm nötig. Alsdann erfolgte scheinbare Heilung. Wien hat den traurigen Ruhm, dass dort die ersten grösseren Arbeiten über Aetzstrikturen verfasst werden konnten, so 1889 eine grundlegende Monographie von Hacker und 1892 (in der Billroth-Festschrift) eine Ergänzung dazu. Von 1876 bis 1885 kamen nach Teleky in den drei grössten Wiener Krankenhäusern 477 Aetzvergiftungen zur Behandlung, von denen 333 auf Lauge beruhten, und von denen sehr viele eine Strikturbehandlung nötig machten. Auch in Fällen, wo keine Stenosierungen eintreten, kann die Magenthätigkeit dauernd schwer beeinträchtigt werden; die ClH-Absonderung kann schwinden und enorme Mengen von Milchsäurebazillen dafür auftreten.

Sekt. Die Schleimhäute des Mundes und Schlundes sind bei bald erfolgtem Tode weisslich verfärbt und geschwollen, teilweise nekrotisiert und in Ablösung begriffen, die Umgebung ist entzündlich infiltriert. Der Kehlkopfseingang kann erheblich verengt sein. Der untere Teil der Speiseröhre zeigt analoge Veränderungen wie der Mund. Der Magen ist stellenweise erweicht, korrodiert, hämorrhagisch infiltriert und von auffallend hellroter Farbe. Perforationen sind bei Menschen meist erst postmortal oder bei unvorsichtigem Sondieren entstanden; bei Tierversuchen dagegen wurde akute Magenperforation oft beobachtet. Die dem Magen benachbarten Organe können durch Einwirkung der post mortem weiter um sich greifenden Lauge halb durchscheinend werden. Auch das Duodenum und Jejunum pflegen hochgradige Reizerscheinungen zu zeigen. Selbst die Luftröhre kann braunrot verfärbt sein. Herz, Leber, Nieren können trübe Schwellung zeigen. — Erfolgt der Tod erst nach Wochen, so trifft man im Munde und Rachen speckige Geschwüre. Im Oesophagus finden sich tiefgehende Geschwüre, eventuell schon narbige Einziehungen und Strikturen, besonders an drei Stellen, am Isthmus oesophagi, an der Kreuzungsstelle mit dem linken Bronchus und an der Cardia. An diesen Stellen sind, wie wir früher sahen, ja auch die Säureätzungen am häufigsten. Entzündliche Veränderungen um den Oesophagus her sind nichts Seltenes und führen durch Empyem zum Tode. Der Magen findet sich in diesem späteren Stadium häufig verkleinert, mit Narben und Geschwüren durchsetzt. Falls Pylorusstenose besteht, findet sich Gastrektasie. In dem oben erwähnten Falle von Kalilaugeneinspritzung unter die Haut der Oberschenkel ergab sich an beiden Oberschenkeln bis auf den Femur reichend lachsfarbige Verfärbung der Muskulatur und gallertige Umwandlung des Bindegewebes. Diese wohl auf Hämochromogenbildung beruhende hellrote Farbe des Muskelfleisches wurde an der Luft rasch schmutzig (Hämatinbildung). Ausser beiderseitiger Thrombose der Vena iliaca communis makroskopisch wenig Besonderes. Im schlaffen Herzen dünnflüssiges lackfarbenes Blut. Nieren sehr blutreich, Harn bernsteingelb.

Ther. Essig, Weinsäure, Zitronensäure. Prophylaktisch verbiete man das Aufheben von Laugen in nicht mit Giftschild versehenen besonderen Flaschen, und namentlich in Bier-, Wein- und Wassergefässen.

Nachw. Kaliumsalze und Natriumsalze finden sich immer im Organismus; man muss daher im vorliegenden Falle durchaus die Anwesenheit stark alkalischer Alkalisalze in Mageninhalt, Kot und Harn darthun, indem man titrimetrisch die zu ihrer Neutralisation nötige Säuremenge bestimmt.

Lit. Orfila, Gaz. méd. de Paris 1842, Nr. 18—19. — Deutsch, Preuss. med. Vereins-Ztg. 1857, Nr. 51. — Mackay, London med. Tim. and Gaz. 23 jan. 1869. — Nager, Arch. d. Heilkunde Bd. **13**, 1872, p. 213. — Pharmac. Journ. and Trans. 1876, Nr. 307, p. 917. — Moeli, Arch. d. Heilkunde Bd. **19**, 1878, p. 183. — Letousey, Schm. Jb. Bd. **183**, 1879, p. 129. — Norris, Maryland med. Journ. 1878, p. 28. — Schuberg, Friedreichs Blätter Jg. **39**, 1888, H. 3. — Tito Carbone, Giornale della R. Acc. di Med. di Torino **53**, 1890, p. 747. — v. Hacker, Ueber die nach Verätzungen entstehenden Speiseröhrenverengerungen. Wien 1889. — G. M. Hausladen, Ein Beitrag zur Kenntnis der Laugenverg. München 1889. — W. Voss, Ueber Laugenvergiftung. Berlin 1892. — E. Troquart, Journ. de méd. de Bordeaux 1895, april (nach Trinken von 33%iger Natronlauge Ausstossung der Speiseröhrenschleimhaut, ausgedehnte Stenose, langsam Heilung). — W. Bussenius, Char.-Ann. **22**, 1897, p. 242 (Ausstossung einer geschlossenen Membran von 25 cm Länge nach Waschlaugenverg.). — H. Brandes, Ein Beitrag zur Kenntnis der Laugenverg. München 1898. — Johannessen, Norsk. Mag. for Lägevid. 1899, Nr. 9. — Statistik der in Budapester Krankenhäusern im Jahre 1898 behandelten Vergiftungen. Pharm. Post 1899, p. 441. — Hadenfeldt, M. m. W. 1900, Nr. 7. — Bornikoll, B. kl. W. 1901, Nr. 6, p. 177 (Selbstmord durch 1½ Wasserglas Natronlauge; Tod am 11. Tage, nachdem vorher eine 22 cm lange geschlossene Membran erbrochen war). — Jul. Kramsztyk, Jb. f. Kinderheilk. [3 F.] Bd. **5**, 1902, p. 580; vergl. Schm. Jb. Bd. **276**, p. 251. — C. Sternberg, Sitz.-Ber. d. Ges. f. inn. Medizin Wien vom 3. Dez. 1903. — Ludw. Teleky, Z. f. Heilk. Bd. **25**, 1904, p. 1.

Abb. Lesser, Atlas, Taf. 2, 4, 5.

2. Alkalikarbonate.

Das **Kaliumkarbonat,** K_2CO_3, kohlensaures Kalium, auch Pottasche, Potassium, genannt, kann auf verschiedene Weise gewonnen werden. Der Name Pottasche bezieht sich ursprünglich auf das durch Veraschen von Landpflanzen und Auslaugen der Asche gewonnene Präparat. Eine zweite Methode stellt das Kk. aus den entfetteten Waschwässern der Schaffelle dar, eine dritte aus der Zuckerrübenschlempe, eine vierte aus dem Kaliumchlorid der Abraumsalze. Das nach den ersten drei Methoden gewonnene Präparat enthält bis 10% fremder Salze, namentlich Kaliumchlorid. Eine fünfte Methode, welche früher in Apotheken verwandt wurde, glüht Weinstein, und darum hiess das dabei entstehende Präparat Weinsteinsalz. Das Kalium carbonicum purum ist ein weisses, körniges Pulver, welches an der Luft zerfliesst und beim Verdampfen der Lösung als $2K_2CO_3 + 3H_2O$ in Krystallen anschiesst. Eine Lösung in 2 Teilen Wasser heisst Liquor Kalii carbonici. Da das Kk. jedermann zugängig ist und zum Färben, Bleichen, Seifensieden etc. vielfach technisch benutzt wird, hat es durch Zufall und infolge von Verwechslung schon oft zu Vergiftungen geführt. Lewin führt 10 solche Fälle an, von denen 9 letal endeten. Durch diese grössere Giftigkeit unter-

scheidet es sich wesentlich vom Natriumkarbonat. Diese grosse Giftigkeit beruht eben nicht nur auf der Lokalwirkung, sondern auf den durch seinen Kaliumgehalt bedingten Allgemeinerscheinungen, die namentlich das Herz und das vasomotorische Centrum treffen und deren Leistungsfähigkeit sehr herabsetzen. Der Tod erfolgt durch Stillstand der Zirkulation unter dem äusseren Bilde des plötzlichen Kollapses. Alle übrigen Symptome sind den vorhin bei den Laugen beschriebenen ähnlich, nur schwächer ausgeprägt. Epidermis, Haare und Wolle werden von den Laugen und in geringerem Grade auch von den Karbonaten der Alkalien erweicht und schliesslich gelöst. 15 g Kk. innerlich waren in zwei Fällen die **Dos. let.** Der Tod kann auch erst nach Monaten durch Sekundärwirkungen erfolgen.

Lit. Mansière, Sur les rétrécissements intrinsèques de l'œsophage. Thèse inaug. de Paris 1865. — Espagne, Montpellier méd. oct. 1866; Arch. génér. de Méd. **9**, 1867, p. 233; abgedruckt bei Schuchardt in Maschka p. 146. — Lesser, Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 226.

Das **Kaliumhydrokarbonat,** $KHCO_3$, auch Kalium bicarbonicum, doppeltkohlensaures Kalium, genannt, hat für uns hier keine Bedeutung. Es wirkt wie die Pottasche, nur schwächer, da seine Alkalescenz viel geringer ist.

Das **Natriumkarbonat,** Na_2CO_3, kohlensaures Natrium, vom Volke Soda genannt, krystallisiert mit 10 Mol. Wasser. Das wasserfreie wird als kalzinierte Soda, Natrium carbonicum siccum, bezeichnet. Die Soda findet sich in der Natur gelöst in einigen Seen Asiens, Afrikas, Nordamerikas und in einigen Mineralwässern. In Aegypten, Ungarn, Südamerika wittert es an gewissen Stellen aus dem Boden. In grosser Menge ist es aus der Asche gewisser Strandpflanzen, namentlich der Salsola- und Salicorniaarten, sowie der Seetange erhältlich. Früher wurde es in der That auf diese Weise für den Handel dargestellt. Jetzt hat man bequemere Darstellungsmethoden, so das Leblanc-Verfahren, das Solvay-Verfahren und das elektrolytische Verfahren, auf deren Einzelheiten hier nicht eingegangen werden kann. Die Löslichkeit der Soda bei 15° C. in Wasser beträgt 16%, bei Körpertemp. aber 51%. Obwohl Pottasche und Soda sich in der Alkalescenz entsprechen und obwohl die Gelegenheit, Soda irrtümlich oder absichtlich einzunehmen, grösser ist als bei der Pottasche, spielt die Soda als Todesursache gar keine Rolle. Es besteht hier eben derselbe Unterschied, wie wir ihn S. 23 zwischen Kaliumsulfat und Natriumsulfat kennen gelernt haben. Dagegen darf nicht unerwähnt bleiben, dass im Unterhautzellgewebe schon 0,2%ige Lösungen des kohlens. Natriums beim Menschen wie bei Tieren nekrotisierend wirken. Für den Arzt ist bei der Ausführung der Hypodermaklyse die Kenntnis dieser Thatsache von grösster Wichtigkeit. Die vor 12 Jahren zu derartigen Zwecken von Tafel empfohlene Lösung von 7,5 g Kochsalz und 2,5 g Natrium carbonicum siccum im Liter dest. Wasser darf also nicht verwendet werden. So berichtet Baisch aus der Frauenklinik des Prof. Döderlein in Tübingen, dass bei 6 Patientinnen durch dieses Gemisch ausgedehnte Gangrän über der Infusionsstelle eintrat, welche nur langsam heilte und in einem Falle sogar den Tod der Patientin infolge Blosslegung grosser Venenstämme und Thrombosierung der-

selben zur Folge hatte. Auch wo Heilung eintrat, erfolgte dieselbe unter sehr unangenehmer Narbenretraktion. Die Einwände, welche Wormser gegen die Angaben und Tierexperimente von Baisch vorgebracht hat, kann ich nicht völlig gelten lassen, obwohl ich nicht bestreiten will, dass auch nicht alkalische Kochsalzlösungen unter Umständen im subkutanen Gewebe schädlich wirken können.

Lit. Tavel, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1892, p. 382; Revue de Chir. 1902, Nr. 5. — Burghart, M. m. W. 1898, p. 1039 (Nekrose nach 4%iger Sodalösung subk.). — Baisch, D. m. W. 1902, Nr. 21, 35, 36. — E. Wormser, Ebenda Nr. 41, p. 741. — Ueber die Wirk. von Sodastaub auf die Vegetation siehe bei Römer, Haselhoff & König, Landw. Jb. **21**, 1892, p. 407.

Das **Natriumhydrokarbonat,** $NaHCO_3$, Natrium bicarbonicum, doppeltkohlensaures Natrium, hat eine sehr geringe alkalische Reaktion für Lackmus und ist theoretisch betrachtet natürlich ein saures Salz. Trotzdem erhöht es die Alkalescenz der Gewebssäfte und vermehrt die Oxydationsvorgänge im Körper. Als Ausdruck dieses vermehrten Stoffwechsels nimmt nach Jawein bei Gesunden unter dem Gebrauch unseres Mittels auch die Menge des neutralen Schwefels im Harn (vergl. S. 31) zu. Es spielt als Arzneimittel eine grosse Rolle, da es auch ohne ärztliche Verordnung vom Publikum sehr oft bei Magenverstimmungen messerspitzenweis genommen wird. Es löst sich 9%ig in Wasser und schmeckt nicht ätzend. Einzelne Menschen gehen im Gebrauch derselben viel zu weit und bekommen dadurch Magenerweiterung, Appetitlosigkeit, Blutarmut. Bei Hunden, welchen das Mittel wochenlang in Mengen von mindestens 15 g täglich gegeben wurde, trat Erbrechen, Durchfall, Albuminurie, Phosphaturie und Inanition ein. Zur intravenösen Einführung bei Säurediabetes wurde das Mittel in 3%iger Lösung schon S. 107 erwähnt. Es kommt ganz in gleicher Weise natürlich auch bei Vergiftungen durch von aussen eingeführte Säuren in Betracht. Ich betone dabei, dass auch dieses Salz wie das Natrium carbonicum subkutan nicht vertragen wird, und zwar selbst nicht von den des Alkalis so sehr bedürftigen Säurediabetikern. Nach meinen Versuchen an Tieren, welche mit denen von Stadelmann an Menschen und Tieren übereinstimmen, wird noch besser als Natrium bicarbonicum eine durch Kochen der Lösung dieses Salzes hergestellte Substanz, das anderthalbfach kohlens. Natron, **Natriumsesquikarbonat,** vertragen. Es ist in 3%iger Lösung intravenös zu verwenden.

Lit. G. Jawein, Z. f. kl. M. Bd. **22**, 1893, H. 1. — Lomikowsky, B. kl. W. 1873, p. 475. — Durand-Fardel, Revue hebdom. de thér. 1882, p. 193. — Magnus-Levy, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 213.

3. Die neutralen Kaliumsalze.

Von den neutralen Natriumsalzen unterscheiden sich die des Kaliums sehr wesentlich, indem letztere ein viel höheres Diffusionsvermögen besitzen und für Herz, Gefässe, Nerven und Muskeln viel giftiger sind. Ueber das verschiedene Diffusionsvermögen wurde schon S. 11 gesprochen. Die im Körper normalerweise vorhandenen Natrium- und Kaliumsalze sind im allgemeinen so verteilt, dass in den Flüssig-

keiten des Körpers das Natrium, in den Zellen aber das Kalium vorherrscht. Eine bemerkenswerte Ausnahme macht die Galle der Seefische, da sie nicht Natrium- sondern Kaliumsalze enthält. Im Blute findet sich das Kalium in den roten Blutkörperchen bei verschiedenen Wirbeltierarten in sehr verschiedener Menge. Toxikologisch ist dies von grosser Wichtigkeit, da bei allen Vorgängen, welche hämolytisch wirken, das Blutserum ja kalihaltig und dadurch giftig wird. Die nachstehende Tabelle haben Langendorff & Brandenburg aus Analysen Abderhaldens und C. Schmidts zusammengestellt:

Tierart	An K_2O enthalten		
	1000 g Blut (Serum + Blutkörperchen)	1000 g Blutkörperchen	1000 g Serum
Rind	0,407 g	0,722 g	0,255 g
Stier	0,407 „	0,696 „	0,262 „
Schaf I	0,405 „	0,744 „	0,256 „
Schaf II	0,408 „	0,739 „	0,254 „
Ziege	0,396 „	0,679 „	0,246 „
Pferd I	2,738 „	4,939 „	0,263 „
Pferd II	1,475 „	3,326 „	0,254 „
Schwein	2,309 „	4,157 „	0,270 „
Kaninchen	2,108 „	5,229 „	0,259 „
Hund I	0,251 „	0,289 „	0,226 „
Hund II	0,258 „	0,257 „	0,259 „
Katze	0,260 „	0,258 „	0,262 „
Mensch I		7,445 „	
Mensch II		8,587 „	

Dieselbe zeigt, dass die roten Blutkörperchen des Blutes der Katze und des Hundes nur wenig, die des Kaninchens dagegen viel und die des Menschen sehr viel Kalium enthalten, während der Kaliumgehalt des Serums ein gleichmässiger ist. Löst man die roten Blutkörperchen auf, so geht ihr gesamtes Kali in Lösung, denn die Stromata enthalten nichts mehr davon. Während aber dabei der Kaligehalt von 100 g Katzenblut nur um 11,2 mg zunimmt, wächst der des Kaninchenblutes infolge der Cytolyse um 194,5 mg und der des Menschenblutes um 381,5 mg. Kaninchenblut muss daher durch die Auflösung seiner Blutkörperchen giftig werden, das der Katze aber nicht. Brandenburg konnte dies am Williamsschen Apparate für das Froschherz exakt nachweisen. Auch aufgelöstes Blut von Meerschweinchen, Pferden, Schweinen und namentlich von Menschen erwies sich als Herzgift. Für den Menschen hat Kronecker schon längst mit Recht behauptet: „die Auflösung des fünften Teiles der roten Blutkörperchen genügt zur Lähmung des Herzens". Ausser durch Hämolyse kann aber, sollte man denken, auch durch gewisse Nahrungsmittel das Blut mit Kaliumsalzen überladen werden. Ein Mensch, der sich vorherrschend von Kartoffeln nährt, nimmt im Laufe des Tages nach Bunge bis zu 40 g Kali auf. Würden diese Mengen mit einemmal dem Blute zugeführt werden, so wäre rascher Tod die Folge. Lediglich dadurch, dass die Kaliumsalze der Kartoffeln und anderer kalireicher Pflanzenkost fast ebenso schnell durch die Niere

wieder ausgeschieden werden, als sie zur Resorption kommen, sind sie gefahrlos für uns. Früher glaubte man, die roten Blutkörperchen fingen das ins Blut übertretende Kali zunächst auf und entgifteten dadurch das Serum. Diese Ansicht ist von Landsteiner durch vergleichende Blutanalysen von 30 Kaninchen, von welchen 15 kalireich und 15 kaliarm $3^1/_2$ Monate lang gefüttert worden waren und nur sehr geringe Verschiedenheit der Blutaschensalze ergaben, widerlegt worden. Wie Bunge durch eine Reihe hochinteressanter Arbeiten dargethan hat, hat der Gehalt der Pflanzenkost an Kaliumphosphat aber zur Folge, dass dem Organismus Chlornatrium entzogen wird. Instinktiv arbeiten Tiere und Menschen dieser Entziehung durch gleichzeitigen Kochsalzgenuss entgegen, der also die Bedeutung eines prophylaktischen Antidots hat. Eine uns hier interessierende Störung der Blutzusammensetzung nehmen Feltz & Ritter bei der Epilepsie und Urämie an, und zwar soll der Kaligehalt des Blutserums um 100% vermehrt sein, so dass man geradezu von einer Potassämie reden könne. In Deutschland hat diese Anschauung wenig Anhänger gefunden; Horbaczewski hat sie durch Analysen widerlegt. — Wie alle Neutralsalze, so können auch die des Kaliums, wenn sie in Substanz oder in konz. Lösungen in den Magen eingeführt werden, lokal schwer schädigend wirken. Sie reizen die Schleimhaut, in welche sie besser diffundieren als die Natriumsalze, veranlassen eine typische Aetzvergiftung und können schon dadurch töten. Hierher gehören zahlreiche Fälle von Verg. durch chlorsaures, salpetersaures und schwefelsaures Kalium. Da das chlorsaure noch andere Wirkungen hat, so werden wir später über dasselbe nochmals sprechen. Ueber die Wirkungen des schwefelsauren und salpetersauren haben wir schon S. 23 u. 38 geredet. Dass bei allen diesen, falls sie in sehr grossen Mengen genommen werden, die Kaliwirkung natürlich mit das tödliche Ende bedingt, ist selbstverständlich. Von den organisch-sauren Kalisalzen ist das sehr giftige saure oxalsaure schon S. 70 besprochen. Das zitronensaure, weinsaure, apfelsaure Kalium können ebenso wie die genannten unorganischen Kalisalze bei Einnahme grosser Dosen ätzend wirken; jedoch liegen Fälle von Verg. von Menschen durch dieselben nicht vor. Bei Einspritzung unter die Haut oder ins Blut hat man alle Kalisalze bei Tieren für Herz, Gefässsystem, Muskulatur und Nervensystem stark giftig wirkend gefunden, sogar das relativ harmlose Chlorkalium. Der Blutdruck wird dabei erst gesteigert, dann vermindert; der Puls wird verlangsamt, die Herzthätigkeit erst angeregt, dann geschwächt; die Atmung erlischt bisweilen vor dem völligen Herzstillstand. Selbst bei Menschen will man nach grossen Dosen Chlorkalium innerlich leichte Benommenheit, Muskelschwäche, Pulsbeschleunigung und Magenstörungen wahrgenommen haben (Stark). — Rhodankalium ist ein normaler Bestandteil des menschlichen Speichels und Harns; in grösseren Dosen eingespritzt entfaltet es Rhodan- und Kaliumwirkungen. Ueber Cyankalium wird, obwohl es ein starkes Aetzmittel ist, doch erst geredet werden können, wenn wir die Blausäure besprechen. Dort soll auch das Ferridcyankalium kurz erwähnt werden.

Nachw. 1. Kaliumsalze färben nicht leuchtende Flammen violett; 2. das Spektrum dieser Flammen zeigt eine rote und eine violette Linie. An-

wesenheit von Natriumverbindungen ist nach Möglichkeit auszuschliessen. 3. Platinchlorid fällt aus relativ konzentrierten Lösungen der Kaliumsalze gelbes, krystallinisches Kaliumplatinchlorid, K_2PtCl_6. 4. Weinsäure im Ueberschuss fällt aus den Lösungen, namentlich beim Reiben der Wandungen mit einem Glasstabe, allmählich krystallinisches saures weinsaures Kalium, $C_4H_5KO_6$. 5. Natriumpikrat fällt aus den Lösungen der Kaliumsalze gelbes kryst. Kaliumpikrat, $C_6H_2(NO_2)_3OK$. Für die drei letzten Reaktionen sind die etwa anwesenden Ammonsalze vorher durch gelindes Erhitzen zu entfernen.

Lit. Bernard & Grandeau, Journ. de l'anat. et de phys. **1**, 1864, p. 378. — P. Guttmann, B. kl. W. 1865, Nr. 34—36 u. Virch. Arch. Bd. **35**, 1866, p. 450. — Traube, Ges. Beitr. zur Path. u. Phys. Bd. **1**, p. 383. — Podcopajew, Virch. Arch. Bd. **33**, 1865, p. 305. — Kemmerich, Pflüg. Arch. Bd. **1** u. **2**, 1869. — G. Bunge, Pflüg. Arch. Bd. **4**, 1871, p. 277; Z. f. Biol. Bd. **9**, 1873, p. 104 und Bd. **10**, 1874, p. 110 u. 295. — Derselbe, Lehrb. d. phys. u. path. Chemie, vierte Aufl. (Leipzig 1898), p. 100—110. — Mickwitz, Vergl. Vers. über die phys. Wirk. der Salze der Alkalien u. alkal. Erden. Diss. Dorpat 1874. — R. Böhm, Med. Cbl. 1874, Nr. 21 u. Arch. exp. P. Bd. 8, 1878, p. 68. — Aubert & Dehn, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1874, p. 115. — G. Hennicke, Ueber die Wirk. einiger neutralen Kaliumverbindungen. Diss. Greifswald 1877. — H. Köhler, Med. Cbl. 1877, Nr. 38, p. 673. — Kronecker, Arch. An. u. Phys. 1878, p. 321 (lackfarbenes Blut tötet das Herz ab). — Feltz & Ritter, De l'urémie expérimentale. Paris 1881. — Kronecker, D. m. W. 1882, Nr. 19 (mit Mc. Guire hat er gefunden, dass die Giftigkeit lackfarbenen Blutes auf dessen Kaligehalt beruht). — Horbaczewski, Wiener med. Jb. 1883. — d'Espine, Revue de méd. 1884, sept., p. 689 (Theorie von Feltz & Ritter). — A. Kiessling Beiträge zur Kenntnis der spezifischen Wirkung der Kaliumsalze auf die Muskelsubstanz. Diss. Würzburg 1886. — K. Landsteiner, Z. f. physiol. Ch. Bd. **16**, 1891, p. 13. — N. M. Becker, Beitr. zur Pharmakologie der Alkalien. Diss. Petersburg 1893. — Hollrung, Z. f. Zuckerind. Bd. **42**, 1893, p. 918 (Einfluss der Kaliumsalze auf die Rübennematoden). — B. Fassbender, Apoth.-Ztg. Jg. 1894, p. 121 (Trennung des Kaliums vom Natrium als Goldchloriddoppelsalz. — Ebenda p. 381 (Natriumkobaltnitrit als Reagens auf Kalium). — E. W. Hilgard, Z. f. anal. Ch. Bd. **32**, 1893, p. 184 (bei Kaliumbestimmungen soll nicht das Platindoppelsalz, sondern das daraus reduzierte Platin gewogen werden). — Fred. Dupré, Chem.-Ztg. 1896, p. 131, 202, 209, 270 (Umrechnung des Platindoppelsalzes auf Kalium). — J. H. Vogel & H. Haefcke, Landw. Versuchsstat. **47**, 1896, p. 97 (quantit. Kaliumbestimm.). — C. Reichard, Z. f. anal. Ch. Bd. **40**, 1901, H. 6 (Kaliumbest. durch Zusatz von pikrinsaurem Natrium; Caesium u. Rubidium geben analoge Fällungen). — J. Florence, De l'action des sels de potassium sur le coeur et la circulation; étude expérimentale de l'azotate de potasse. Montpellier 1901, avec 13 fig. — Astolfoni, Arch. internat. Ph. **11**, 1903, p. 313. — O. Langendorff, Sitz.-Ber. d. Rostocker Naturf.-Ges. 1902, Nr. 7 und Pflüg. Arch. Bd. **93**, 1903, p. 286. — E. Brandenburg, Die Wirk. des lackfarbenen Blutes auf das Froschherz. Diss. Rostock 1903 u. Pflüg. Arch. Bd. **95**, 1903, p. 625. — O. Langendorff, Pflüg. Arch. Bd. **99**, 1903, p. 30. — Die Lit. über die Loebschen Versuche betreffend Kalium-, Natrium- und Kalciumsalze siehe unten.

4. Die neutralen Natriumsalze.

Ueber die Ursachen des Kochsalzgenusses ist eben gesprochen worden. Ueber sogen. physiologische Kochsalzlösung und deren Verschiedenheit für Selachier und wirbellose Seetiere einerseits und Säugetiere andererseits ist in Bd. I, S. 158 u. 168 gesprochen worden. Ueber die Wirkung der direkten Einführung grösserer Mengen physiol. Kochsalzlösung in die Venen auf den Blutdruck siehe ebenda S. 231. Dem dort Gesagten ist hier noch folgendes zuzufügen. Bei Einfuhr hypisothonischer (0,6%iger) Kochsalzlösung in die Venen nimmt der Trockenrückstand der roten Blutkörperchen ab; nach Zufuhr 26%iger Kochsalzlösung nimmt dagegen der Trockenrückstand der roten Blut-

körperchen sehr zu (Kröger, Th. Lackschewitz, P. Lackschewitz, Genschewicz). Die roten Blutkörperchen regulieren also bis zum gewissen Grade die physikalischen Verhältnisse des Blutes. Im vorliegenden Bande ist S. 23 das Natriumsulfat, S. 39 das Natriumnitrat und S. 169 das Natriumchlorid als Gift besprochen worden. In konzentriertem Zustande rufen natürlich alle Natriumsalze Salzwirkung hervor und können dadurch Aetzungen und den Tod verursachen. Zufällige Vergiftungen von Haustieren durch dasselbe kennt die Litteratur mehrere (bei Rindern, Pferden, Schafen, Schweinen und Hunden). Die Symptome bestanden in starkem Durst, Appetitlosigkeit, Würgen, Erbrechen, Kolikerscheinungen, Durchfall, Polyurie, Körperschwäche, Taumeln, Lähmung der Hinterbeine, ja des ganzen Körpers, Amaurose, Herzschwäche, Dyspnöe. Bei langsamem Verlauf kommt es beim Rinde zur Entwickelung einer croupösen Enteritis. Das Blut wurde mehrmals auffallend hellrot gefunden und hatte wenig Neigung zu gerinnen. Eine analoge Verg. am Menschen wurde S. 169 bereits angeführt. Der Giftigkeit nach ordnen Aubert & Dehn die Natriumsalze folgendermassen: Nitrat, Acetat, Chlorid, Karbonat, Sulfat, Phosphat, Jodid. Die letzten wirkten ausserordentlich schwach. Frösche bekommen, wie F. Kunde 1857 entdeckt und Richardson, Heubel und Deutschmann weiter untersucht haben, nach Einspritzung hyperisotonischer Kochsalzlösungen Linsentrübung (Kochsalzkatarakt), während isotonische Lösungen keine derartige Wirkung ausübten. Heubel gelang es, diese Kataraktform auch bei Säugetieren, z. B. bei Kaninchen, zu erzeugen, wenn er gepulverte Salze mit wenig Wasser vermischt als Brei in den Bindehautsack oder unter die Nickhaut brachte. Nach wenigen Minuten beginnt die Linse sich zu trüben und wird in 10—15 Minuten milchweiss, während die des anderen Auges klar bleibt. Von Substanzen, welche, auf diese Weise geprüft, ein positives Ergebnis lieferten, nenne ich Chlornatrium, Bromnatrium, Jodnatrium, Jodkalium, phosphorsaures, essigsaures und salicylsaures Natrium, Chlorammonium, Chlorkalcium, Chlormagnesium, schwefelsaures Magnesium, Ferrocyankalium, Rohrzucker, Traubenzucker, Harnstoff. Die Stoffe liessen sich, soweit sie durch scharfe Reaktionen ausgezeichnet sind, nicht nur im Kammerwasser, sondern auch in der Linse nachweisen. Leber hält durch diese Versuche den Beweis für erbracht, dass durch diese Salze bei der genannten Art der Applikation der Linse durch Endosmose Wasser entzogen wird, während gleichzeitig dafür Salze in geringer Menge in sie eindringen. Dazu stimmt, dass auch beim Einlegen der ausgeschnittenen Froschlinse z. B. in Chlorkalium- oder Chlorkalciumlösung analoge Trübung eintritt. Die Trübung muss sowohl bei der ausgeschnittenen Linse als bei der im lebenden Tiere pharmakologisch ausgedrückt als Salzwirkung aufgefasst werden. Auf dieselbe Weise sind auch die bei Tieren nach Einspritzung konz. Salzlösungen oft beobachteten Krämpfe, die sich bis zum Opisthotonus steigern können, aufzufassen.

Es scheint mir angebracht, schon hier an dieser Stelle und nicht erst bei Besprechung der Kalciumsalze kurz auf die hochinteressanten Versuche von J. Loeb und seinen Schülern über die Bedeutung der Salze des Kaliums, Natriums und Kalciums im Blute und im Seewasser einzugehen. Während Ringer (1880) und Howell (1898) die Mei-

nung aussprachen, dass das Kalcium der „Reiz" für die Herzthätigkeit sei, indem es die Systole auslöse, wies Loeb darauf hin, dass das Kalcium nicht direkt für die rhythmischen Kontraktionen und die Herzthätigkeit nötig sei, sondern nur indirekt, nämlich um die giftigen Wirkungen des Kochsalzes im Blute und in den Geweben aufzuheben. Zwei Gruppen von Thatsachen führten ihn zu dieser Annahme, nämlich erstens, dass ein Zusatz von Kalcium zu einer Lösung nur dann günstig wirkt, wenn die Lösung grössere Mengen von Salzen mit einwertigem Kation, besonders Natriumsalze, enthält. In einer mit dem lebenden Gebilde isotonischen Lösung eines Nichtleiters finden im allgemeinen keine rhythmischen Kontraktionen statt, wie viel Kalcium man auch zusetzen mag. Die zweite entscheidende Beobachtung war folgende: Die Eier von Fundulus entwickeln sich in Seewasser ganz normal, in mit Seewasser isotonischer Kochsalzlösung aber nicht, sondern sie sterben in dieser, ohne einen Embryo entwickelt zu haben, ab. Fügt man zu derselben Kochsalzlösung einen ganz bestimmten kleinen Betrag von Kalciumsalzen zu, so entwickeln sich die Eier darin ebenso gut wie in Seewasser. Man könnte versucht sein, daraus zu schliessen, dass die Kalciumionen an sich den Reiz für die Entwickelung bilden. Diese Annahme wird jedoch direkt widerlegt durch die Thatsache, dass sich die Funduluseier auch in mehrfach destilliertem Wasser völlig normal entwickeln. Die Kalciumionen wirken also nur indirekt, indem sie eine schädliche Wirkung der Natriumionen aufheben. Loeb zeigte weiter, dass auch Salze aller anderer zweiwertiger Metalle analog entgiftend wirken, ausgenommen lediglich Quecksilber und Kupfer. Es muss sich also um eine Funktion der Zweiwertigkeit dabei handeln. Analoges wie für Chlornatrium konnte Loeb auch für Chlorkalium feststellen; merkwürdigerweise erwies sich sogar das Chlorkalium für Fischeier weniger giftig als das Chlornatrium. Für Muskelkontraktionen beliebiger Tiere war jedoch das Chlorkalium viel giftiger als das Chlornatrium. Loeb führt in die Experimentalpharmakologie den Begriff der „physiologisch äquilibrierten Salzlösungen" ein; er versteht darunter solche, bei welchen die von jedem einzelnen Elektrolyten oder jeder einzelnen Gruppe von Ionen ausgeübte Giftwirkungen sich gegenseitig aufheben. — In Bezug auf Muskelwirkung der in Rede stehenden Stoffe kommt Loeb zu folgendem Ergebnis: Es lässt sich weder behaupten, dass die erregende Wirkung der Ionen auf Muskeln eine ausschliessliche Funktion der Anionen sei und mit der Wertigkeit derselben zunehme, noch dass die hemmende Wirkung der Ionen eine ausschliessliche Funktion der Kationen sei und mit der Wertigkeit derselben zunehme. Es giebt vielmehr einwertige Kationen, welche hemmend auf die Zuckungen wirken, wie z. B. Kalium, und es giebt zweiwertige Kationen, welche erregend wirken, wie Baryum, Kadmium, Blei und andere. Unter den Anionen wirken gerade diejenigen besonders erregend, welche die Konzentration der Kalciumionen in den Geweben verringern. Zunahme der Natriumionen und Abnahme der Kalciumionen im Muskel führt zu Muskelzittern, ja zu Zuckungen; Zufuhr selbst sehr kleiner Mengen von Kalciumsalzen beseitigt diese Vergiftungserscheinung sofort.

Lit. P. Guttmann, B. kl. W. 1865, Nr. 36. — F. Müller, Beitrag zur Kenntnis der Wirk. des Chlornatriums. Diss. Marburg 1872. — F. Hermanns, Tox. Studien über Kalium- u. Natriumchlorid. Diss. Marburg 1872. — Aubert & Dehn, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1872, p. 153. — Falck, Virch. Arch. Bd. **56**, 1872, p. 11. — Harnack, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 179. — Sigm. Kröger, Ein Beitrag zur Physiologie des Blutes. Diss. Dorpat 1892. — Th. Lackschewitz, Ueber die Wasseraufnahmefähigkeit der roten Blutkörperchen. Diss. Dorpat 1892. — P. Lackschewitz, Vers. über die Zusammensetzung des Blutes hungernder u. dürstender Tiere. Diss. Dorpat 1893. — Herm. Genschewicz, Analysen des Blutes von Katern u. Katzen u. Unters. über den Einfluss der Zufuhr grosser Mengen von Kochsalz auf die Zusammensetzung des Blutes. Diss. Jurjew 1893. — R. Heidenhain, Pflüg. Arch. Bd. **56**, 1894, p. 579 (Versuche über die Aufsaugung von Salzlösungen aus dem Dünndarm). — H. J. Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre, 2 Bde., Wiesbaden 1902—04 (hier auch die gesamte Lit. über die isotonischen Natriumsalzlösungen). — Th. Leber, Die Linsentrübung durch Wasserentziehung. Graefe-Saemisch, Handb. d. ges. Augenheilk., zweite Aufl., Lief. 57 (Leipzig 1903), p. 445 (hier die ganze einschlägige Lit.).

Jacques Loeb, Ueber Ionen, welche rhythmische Zuckungen hervorrufen. In Festschrift für Fick. Braunschweig 1899. — Derselbe, Americ. Journ. of Phys. vol. **3**, 1900, p. 327, 383, 434. Pflüg. Arch. Bd. **80**, 1900, p. 229; Bd. 88, 1901, p. 68; Bd. **91**, 1902, p. 248. — Derselbe, Comparative Physiology of the Brain and Comparative Psychology (New York and London 1900) p. 17. — Derselbe, Americ. Journ. of Phys. vol. **6**, 1902, p. 411. — Derselbe, Pflüg. Arch. Bd. **91**, 1902, p. 248. — Derselbe & Will. J. Gies, Ebenda Bd. **93**, 1902, p. 246. — Derselbe, On the production and suppression of muscular twitchings and hypersensitiveness of the skin by electrolytes. Chicago 1902. — David J. Lingle, Americ. Journ. of Phys. vol. **4**, 1900, p. 265 u. vol. **8**, 1902, p. 75. — J. Bruce Mac Callum, On the mechanisme of the action of saline purgatives and the counteraction of their effect by calcium. University of California Publications, Physiology, vol. **1**, 1903, Nr. 2, p. 5.

5. Die übrigen fixen Alkalien.

Vergiftungen ernster Art sind an Menschen bisher nicht beobachtet worden. Die Salze des **Lithiums** sind noch am häufigsten ärztlich verwendet worden, namentlich bei Gicht und Blasenleiden. Versuche an Tieren liegen z. B. von Husemann, von Lévy und von Harnack vor. Wie übereinstimmend die Beobachtung an Menschen und die Tierversuche zeigen, besitzen die Lithiumsalze für das Herz eine dem Kalium ähnliche Wirkung. An Fröschen sah Husemann erst centrale Reizung der Hemmungsapparate, dann Muskellähmung eintreten. Beim Warmblüter sieht man nach intravenöser Einspritzung auch die Atmung und das vasomotorische Centrum zeitig gelähmt werden. Die Wirkung auf die Skelettmuskulatur ist strittig, während die motorischen und sensiblen Nerven in ihrer Erregbarkeit sicher herabgesetzt werden. Durch die Wirkung auf die motorischen Nerven erklärt sich ein gewisser Antagonismus gegenüber dem Strychnin bei Fröschen. An Warmblütern regen die Lithiumsalze nach Husemann die Diurese an. Eine vergleichende Versuchsreihe von Binet ergab, dass Alkalien und alkalische Erden die Erregbarkeit des centralen und des peripheren Nervensystems aufheben und Veränderungen der Muskelkontraktilität machen; relativ zeitig kann es auch zu Störungen der Atmung und des Herzens kommen. Bei Warmblütern machen Baryum und Lithium ausserdem noch Erbrechen und Durchfall. Die Gruppe Kalium, Lithium und Natrium bewirkt nach Binet bei letalen Dosen diastolischen Herzstillstand mit schlaffer Muskulatur ohne Kontrakturen,

während Kalcium, Strontium und namentlich Baryum zu systolischem Herzstillstand mit Tendenz zu Kontrakturen führen. Bei Fröschen stehen die Lithiumsalze nach Binet denen des Kaliums und Baryums an Giftigkeit voran. Setzt man die Giftigkeit des Strontiums für diese Tierklasse gleich 1, so ist die des Natriums gleich 0, die des Kalciums gleich 3, die des Baryums gleich 5, die des Kaliums gleich 7 und die des Lithiums gleich 10. Die von Rabuteau zuerst behauptete und auch von Botkin jun. gefundene Beziehung der Giftigkeit der Alkalien zum Atomgewicht wird von Binet mit Recht in Abrede gestellt, wie sie auch Husemann immer bestritten hat. An Fischen wurden von Richet vergleichende Versuche über die Wirk. verschiedener Chloride bei Zusatz zum Wasser gemacht. Es wurde immer die kleinste Menge (in Milligrammen, berechnet auf das reine Metall) bestimmt, welche pro Liter Wasser 48 Stunden lang vertragen wurde. Dabei ergaben sich folgende Zahlen: Quecksilber 0,3, Kupfer 3,3, Zink 8,4, Eisen 14, Cadmium 17, Ammonium 64, Kalium 100, Nickel 125, Kobalt 125, Lithium 300, Mangan 300, Baryum 780, Magnesium 1500, Strontium 2200, Kalcium 2400, Natrium 2417. — Was die Ausscheidung des Lithiums anlangt, so entnehmen wir einer Zusammenstellung von Heffter die folgenden Angaben. Obwohl die Anwesenheit auch nur von Spuren des Lithiums in verschiedenen flüssigen und festen Arzneimitteln durch die empfindliche spektralanalytische Methode nachweisbar ist, so hat Bence Jones es doch unter normalen Verhältnissen weder in den Organen noch in den Sekreten von Tieren auffinden können. Allerdings haben Shiaparelli und Peroni bei der Verarbeitung von 600 kg menschlichen Harns in der Asche eine schwache Lithiumreaktion erhalten, aber in einer Tagesmenge lässt sich niemals Lithium auffinden. Nach Hüfner müsste die innerlich eingeführte Dosis mindestens 35—50 mg Karbonat (entspr. 7—10 mg Lithium) betragen, wenn im Harn der nächsten 2 Stunden der Nachweis gelingen soll. Bei kleineren Gaben soll der Nachweis auch dann nicht gelingen, wenn die ganze 24stündige Harnmenge benutzt wird. Winternitz hat aber bereits gezeigt, dass bei subkutaner Applikation die untere Grenze für den sicheren Nachweis des Lithiums im Harn recht niedrig, nämlich bei 3 mg Lithiumchlorid (entspr. 0,49 mg Lithium) gelegen ist. Aber auch bei innerlicher Zufuhr liegt die Grenze des Nachw. im Harn weit niedriger, als Hüfner angegeben hat. Nach Berger lässt sich in dem salzsauren Auszug der Harnasche, wenn man ihn wiederholt mit Alkohol behandelt, der Nachweis 2 Stunden nach der Einnahme von 5 mg Karbonat (entspr. 0,9 mg Lithium) ganz sicher führen. Die Ausscheidung beginnt sehr rasch: Nach Zufuhr von 0,3—0,6 Karbonat fand Bence Jones die Reaktion im Harn schon nach 5—20 Minuten positiv; Hüfner nach 1/2 Stunde, wenn 0,05 Chlorid genommen worden waren. Die Elimination scheint nach den vorliegenden spärlichen Angaben ziemlich langsam zu enden. Bence Jones sah nach den genannten Gaben die Lithiumreaktion des Harns erst nach 6—8 Tagen verschwinden, Monnikendam nach 0,5 Bromid (0,036 Lithium) nach 3 Tagen. Diese Beobachtungen konnte Berger bestätigen, der im Selbstversuch nach 0,1 Lactat (0,009 Lithium) 156 Stunden lang Lithium im Harn nachweisen konnte. Ueber die Mengenverhältnisse des im Harn ausgeschiedenen Metalles liegen einige Angaben von Good vor,

die sich auf Versuche an Katzen und Hunden beziehen. Danach soll nach einmaliger grosser Dosis mehr Lithium in den Magen und Darm als durch die Nieren ausgeschieden werden. Bei wiederholter längerer Verabreichung kleinerer Gaben (subkutan) erscheint ungefähr die Hälfte im Urin. So schied ein Hund, der während 10 Tagen im ganzen 0,6274 g LiCl erhalten hatte, während dieser Zeit 0,383 davon im Harn aus. Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den anderen Versuchsreihen. Leider ist die Ausscheidung niemals bis ans Ende quantitativ verfolgt worden. Ferner ist zu bemerken, dass die von Good angewandte Methode zur Bestimmung des Lithiums mit Fehlern behaftet ist. Der Harn wurde nur mit Kalkmilch gefällt, wodurch es nicht gelingt, ein schwefelsäurefreies Filtrat zu erzielen, so dass das schliesslich verbleibende Gemenge der Alkalichloride stets schwefelsäurehaltig ist. Das als Phosphat Li_3PO_4 gefällte Lithium enthält, wie schon länger bekannt ist, stets Natrium, und die Resultate fallen dementsprechend zu hoch aus. Auch nach kutaner Applikation ist Lithium verschiedentlich im Harn nachgewiesen worden, so von Winternitz nach Aufbringen von ätherischer Lithiumchloridlösung auf die normale und von wässeriger Lösung auf die durch Aether entfettete Haut. Paschkis und Obermayer haben beim Hunde auch den Uebergang in den Harn nach Applikation von Lithiumsalbe (Lithiumoleat) nachweisen können. Die von Issersohn behauptete Spaltung des Jodlithiums im Organismus, wodurch die Lithiumionen weit später als die Jodionen im Harn ausgeschieden würden, hat Monnikendam nicht bestätigen können. Nach Good erfolgt die Ausscheidung des subkutan in Form seiner Salze einverleibten Lithiums durch Speichel, Magensaft, Darmsaft und Harn. Wiederholte Einspritzung unter die Haut ruft Magendarmentzündung hervor, was wohl mit der Ausscheidung durch die Magendarmschleimhaut zusammenhängt.

Die Wirkungen des **Rubidiums** interessieren uns, weil das Jodrubidium Eingang in den Arzneischatz gefunden hat. Untersuchungen über Rubidium und **Cäsium** liegen von Brunton & Cash, sowie von Harnack & Dietrich vor. Für das Cäsium ist dann noch eine neue Versuchsreihe von Hanford zu nennen. Herz und Skelettmuskulatur wird vom Rubidium beim Frosch erst gereizt, dann gelähmt; das Cäsium wirkt analog, aber schwächer. Die Rubidiumwirkung auf das Froschherz erinnert an die der alkalischen Erden, d. h. es tritt eine Art systolische Kontraktion von längerer Dauer ein. Der Froschgastrocnemius liefert unter dem Einflusse von Rubidiumsalzen Zuckungskurven, welche an die sogen. Veratrinkurve erinnern. Vergl. betreffs der Technik solcher Versuche Bd. I, S. 168—169. Hanford prüfte das Cäsiumchlorid an Fröschen, Kaninchen, Katzen, Hunden und am Menschen. Beim Frosch sah er nach subkutaner Einspritzung völlige Paralyse ohne vorausgehende Erregbarkeitssteigerung eintreten. Bei den Säugetieren bewirkten Dosen von 0,5—1,0 g pro kg Tier schwere Vergiftung, sich äussernd in gastrointestinalen Störungen, Verlust der Reflexerregbarkeit, Lähmung der Willkürbewegung und schliesslich Herzlähmung. Kleine Dosen von 40—250 mg pro kg schädigten den Hund nicht und änderten auch nichts im Stoffwechsel. Die Ausscheidung des Salzes erfolgt durch Darm und Niere; beim Menschen ist es 1 Stunde nach Einnehmen von 0,375 g bereits im Harn nach-

weisbar. Nach Versuchen von Bokorny lässt sich bei Hefekulturen das Kalium nicht durch Natrium oder Rubidium ersetzen; ebensowenig war bei Schimmelpilzen nach demselben Autor das Lithium im stande, für das Kalium stellvertretend zu funktionieren. Vergleichende Versuche über die Wirkung von Alkalien (auch RbCl und CsCl) und alkalischen Erden an Tradescantiazellen, Opalinen, Flimmerzellen, Hefezellen, Bakterien, Senfkeimlingen und Froschmuskeln hat Seltsam angestellt. Ueber das Vorkommen von Cäsium und Rubidium in Zuckerrüben ist schon Bd. I, S. 18 geredet worden.

Lit. Husemann & Hesse, Göttinger gel. Nachr. 1875, p. 97. — E. Lévy, Essai sur l'action physiol. et thér. du bromure de lithium. Thèse de Paris 1875. — T. Lauder Brunton & Cash, Transac. of the Roy. Soc. 1884, **1**, p. 222. — Harnack & Dietrich, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 153. — E. Krumhoff, Exp. Beitr. zur Wirk. des Lithium. Diss. Göttingen 1884. — S. S. Botkin, Ueber die Wirk. der Salze des Rubidiums u. Caesiums auf das Herz u. die Blutzirkulation im Zusammenhang mit der Gesetzmässigkeit der physiol. Wirk. der Alkalien. Diss. St. Petersburg 1888 (russisch). — P. Binet, Revue méd. de la Suisse rom. 1892, Nr. 8, p. 523 u. Nr. 9, p. 588; Compt. rend. **115**, p. 4. — N. M. Becker, Zur Pharmakol. der Alkalien. Diss. St. Petersburg 1893 (russisch). — K. Schaumann, Ueber den Einfluss des Chlorkalium, Chlornatrium u. Chlorrubidium auf die Stickstoffausscheidung beim Menschen. Diss. Halle 1893. — A. K. Fedoroff, Wratsch 1895, p. 1084 (Einfluss des Chlorlithiums auf eine Anzahl Bakterienarten). — A. Heffter, Ergebn. der Physiol. Jg. **2**, 1902, p. 95 (mit Lit. der Lithiumausscheidung). — G. P. A. Hanford, Americ. Journ. of Physiol. **9**, 1903, p. 214. — Th. Bokorny, Pflüg. Arch. Bd. **97**, 1903, p. 134. — Ad. Seltsam, Untersuchungen über die physikalisch-chemischen Eigenschaften und physiol. Wirkungen der Salze der Alkalien und Erdalkalien. Diss. Erlangen 1903. — Clarence Good, Americ. Journ. of the med. sc. 1903, febr.

6. Das freie Ammoniak.

Chemisch rechnet man zur Gruppe des Stickstoffs auch Arsen, Antimon und Phosphor. Wir werden später sehen, dass in der That pharmakologisch zwischen diesen Substanzen und den Ammoniumverbindungen gewisse Aehnlichkeiten bestehen. Wir werden Arsen, Antimon und Phosphor aber erst hinter den alkalischen Erden besprechen.

Aet. und Stat. Das NH_3-Gas löst sich in Wasser bei 0° 46%ig, bei 15° 32,5%ig. Die 10%ige Lösung ist in der Apotheke als Aetzammoniak, Salmiakgeist, Liquor Ammonii caustici offizinell. Auch in Spiritus ist das Gas gut löslich und liefert dabei den Dzondischen Spiritus, der als Liquor Ammonii caustici spirituosus in einigen Ländern offizinell ist. Das Ammoniak wird in grossen Quantitäten in Kattundruckereien, Bleichereien, Lack- und Farbfabriken, in chemischen Laboratorien, bei der Eisfabrikation und in kleinen als Arzneimittel gebraucht. In grösster Menge wird es als Nebenprodukt bei der Gasfabrikation durch trockene Destillation der Steinkohlen, welche 1,5% Stickstoff zu enthalten pflegen, gewonnen. Bei allen diesen Gelegenheiten kann es leicht zu Intoxikationen kommen. Bis jetzt sind 48 Vergiftungen von Menschen durch A. genauer beschrieben mit fast 50% Mortalität. Das Platzen eines Ballons mit Ammoniaklösung oder das Undichtwerden einer Eismaschine sind die gewöhnlichsten Gelegenheitsursachen zu NH_3-Verg.

Wirk. Je nachdem das A. getrunken oder nur eingeatmet wird, entwickelt sich ein verschiedenes Krankheitsbild. Wir müssen die durch Einnehmen und die durch Einatmen von A. zu stande kommende Form der Verg. scharf auseinanderhalten. Die Wirkung der Einatmung von NH_3-Dämpfen wurde namentlich von Lehmann genau studiert. Entgegen früheren Angaben von Hirt und anderen fand er, dass schon eine Luft mit einem Gehalt von über 0,15% NH_3 den Menschen krank macht. Er fand ferner, dass NH_3 ebenso wie Chlor, Brom und Schwefelwasserstoff aus der Atemluft fast vollständig verschwindet, dass aber die Hauptmenge von den Haaren der Versuchstiere absorbiert wird. Bisher glaubte man das Verschwinden des NH_3 aus der Luft als einen direkten Durchtritt in die Gefässe der Lunge deuten zu müssen. Demgegenüber hat Magnus nachgewiesen, dass NH_3 weder vom Blute aus in die Exspirationsluft abgegeben noch aus der Inspirationsluft direkt aufgenommen wird. Es kann sich also bei den Lehmannschen Versuchen, soweit das Gift überhaupt in die Luftwege gelangte, nur um eine Lösung des NH_3-Dampfes in dem feuchten Sekret, welches die Epithelien der Luftwege absondern, handeln. Die Aufnahme ins Blut ist danach also keine direkte, sondern höchstens eine indirekte. Das mit NH_3 geschwängerte Schleimhautsekret wirkt natürlich lokal reizend und veranlasst ferner dieselben Reflexe, welche alle Schleimhautreizmittel auslösen. Auch die Augen erkranken durch die NH_3-Dämpfe. Innerlich genommene NH_3-Lösungen veranlassen natürlich ausser den lokalen Reizen auf den Magendarmkanal auch lokale Reize auf den Respirationstraktus, da in diesen ja reichlich Dämpfe und durch Verschlucken oft auch Tropfen von A. gelangen. Endlich veranlassen sie alle diejenigen Wirkungen, welche grosse A.-Dosen auch im neutralisierten Zustand hervorrufen, d. h. welche den Ammonsalzen zukommen. Diese bestehen in heftiger Erregung des Gehirns und Rückenmarks und sprechen sich aus in enorm angestrengter Atmung und tetanischen Krämpfen. Danach wird es verständlich, dass die nach Trinken von A. eintretenden Wirkungen von viererlei Art sind: 1. Aetzungen des Intestinaltraktus; 2. Entzündung des Respirationstraktus, bedingt durch Hineingelangen von Tropfen oder auch nur Dämpfen der Ammoniakflüssigkeit in die Atmungswege; 3. Entzündung der Augen; 4. Allgemeinerscheinungen, wie sie auch nach Resorption nicht ätzender Ammoniakverbindungen auftreten. Zum Verständnis der Veränderungen im Respirations- und Intestinaltraktus muss man berücksichtigen, 1. dass alle Epithelien sich in A. auflösen und dadurch zu Lymphaustritt Anlass geben; 2. dass die Eiweisssubstanzen in Ammoniakalbuminat umgewandelt werden; 3. dass das Fett des Unterhautgewebes in Seife (Ammoniakseifen nennt man in der Medizin Linimente) übergeht; 4. dass der Blutfarbstoff teilweis ausgelaugt und zu alkalischem Hämatin wird. Da das A. flüchtig ist, so durchdringt es die Schleimhäute rapid schnell und wirkt auch in der Tiefe noch abtötend. Das in kleinen Mengen ins Blut gelangte Ammoniak wird in der Leber ziemlich schnell in Harnstoff umgewandelt; bei grossen Mengen versagt dieser Entgiftungsmodus.

Sympt. Gemäss der oben genannten vierfachen Wirkungen des A. haben wir auch hier vier Reihen von Erscheinungen zu unterscheiden.

Von solchen der ersten Reihe sind zu merken: rasende Schmerzen, Schwellung und Blasenbildung im Munde, starke Salivation, Erbrechen von Blut und Schleim, blutige, dünne Stuhlentleerungen.

Symptome der zweiten Reihe sind Stimmlosigkeit, Husten, Dyspnöe, Erstickungsanfälle, Brustbeklemmung, Entleerung glasiger, blutiger und eiteriger Sputa, oft in grosser Menge. In einiger Zeit kann es in den Luftwegen zu Exsudation und pseudodiphtherischen Auflagerungen und dadurch zu Erscheinungen wie bei Bronchitis crouposa kommen. Lehmann sah bei Tieren schon bei einem Gehalte der Luft von 2—3‰ furchtbare Dyspnöe und Erstickungskrämpfe eintreten. Der Atem riecht nach dem in dem Schleim der Luftwege gelösten eingeatmeten A., aber nicht nach von der Lungenoberfläche aus dem Blute abgegebenen.

Symptome der dritten Reihe sind Augenthränen, Rötung der Augen, Conjunctivitis. Die Ophthalmie des vidangeurs, d. h. die Augenentzündung der Grubenreiniger, beruht natürlich nicht nur auf A., sondern auch auf Schwefelammon.

Als Symptom der vierten Reihe sind psychische Erregungszustände, sowie die sehr oft beobachteten klonischen Krämpfe anzusehen. Dieselben können bei starker Vergiftung, wie es scheint, in Lähmung, z. B. der unteren Extremitäten, übergehen. Auch Bewusstlosigkeit, grosse Mattigkeit und heftige Gliederschmerzen wurden beobachtet.

Im Harn, der nicht immer alkalisch wird, können Ammoniaksalze neben Eiweiss, gelöstem Hb und Hämatin enthalten sein; nach kleinen Dosen fehlen sie. Fieber kann bestehen. Der Tod kann selbst nach Einatmung erst am dritten Tage eintreten.

Verl. Bei Dosen von 10—30 g des offizinellen 10%igen Liquor Ammonii caustici kann schon nach 10 Minuten Kollaps und Tod eintreten; bisweilen erfolgt er aber erst nach mehreren Tagen. Vorher kann es zum Aushusten von Membranen gekommen sein, die denen bei Croup ähnlich sind. War die Dosis geringer, so tritt bisweilen Hypersekretion aller Drüsen ein, wobei deren Sekrete ammoniakalisch riechen. Besonders starkes Schwitzen und Geruch des Schweisses nach A. gehört hierher. Von seiten der Augen kann es zu Iritis, Leukomen, Ektropium kommen.

Sekt. In den Respirationsorganen fand Lehmann Epiglottisödem, Schwellung der Stimmbänder, Schleimhauthämorrhagien der Luftröhre, in den Lungen Blutungen und Oedem, bei langsamerem Verlauf auch eiterige Bronchitis. Die mikroskopische Untersuchung der Lunge ergab selbst an den makroskopisch normalen Stellen teils Kollaps, teils emphysematöse Blähung der Alveolen. Ein Teil der Alveolen war erfüllt mit äusserst zartem, kaum sichtbarem Exsudat (Lungenödem), in welchem wechselnde Mengen von Leukocyten lagen. Auch im Lungengewebe lagen stellenweise zahlreiche Leukocyten. Abgelöste Lungenepithelien waren nur an wenigen Stellen zu sehen. In den schon makroskopisch sichtbaren hämorrhagischen Herden waren unveränderte rote Blutkörperchen fast gar nicht zu finden, wohl aber dichtgedrängte Leukocyten in einer zart granulierten, blass rostfarbenen Masse, sowie gequollene Lungenepithelien. In der Schleimhaut der Bronchien fand sich ein fein granuliertes Exsudat mit zahlreichen

Leukocyten. Oertel und Weichert fanden nach Injektion von Ammoniakwasser in die Trachea in den Luftwegen eine dicke, neugebildete Membran, aus abgestorbenen Epithelien und Fibrinfäden bestehend. — In der Mundhöhle besteht nach innerlicher Einführung des Giftes Schwellung, glänzende Rötung, auch wohl fetzige Ablösung der Schleimhaut. Mageninhalt blutig. Magenwandungen stellenweis stark gerötet, von Blutaustritten durchsetzt, ja selbst erweicht und perforiert. Das Blut der grossen Gefässe zeigt Hämolyse, aber normale Verhältnisse des Blutfarbstoffes. Die Leber ist teilweise verfettet, auch wohl mit Blutaustritten durchsetzt. In den Nieren kann sich ebenfalls Verfettung, sowie Glomerulonephritis finden.

Ther. Prophylaktisch ist in Fabriken sehr viel zu machen. Die Medizinalpolizei muss alle Fabriken schliessen lassen, in denen die Arbeiter gezwungen werden, eine Luft von 0,5‰ NH_3 Gehalt und darüber dauernd zu atmen. Für kurze Zeit darf ihnen allenfalls eine doppelt so konzentrierte Ammoniakluft zugemutet werden. Ein Respirator aus vielen Schichten feinen Wollgewebes absorbiert, wenn angefeuchtet, reichlich das Gift aus der Luft. Wenn Hirt mehr als die zwanzigfache Konzentration erlaubt, so beweist er nach Lehmann damit nur, dass er nie in einem solchen Raume sich auch nur eine halbe Stunde aufgehalten hat. — Gegen die innerliche Verg. giebt es keine anderen Massnahmen als die gegen Laugen. Man lässt Zitronensäurelimonade trinken. Im Stadium der furchtbaren Krämpfe Chloralhydrat; gegen die Dyspnöe Sauerstoffatmungen.

Der **Nachw.** von freiem A. stützt sich auf den Geruch, auf die Bläuung eines über die betreffende Substanz gehaltenen feuchten Lackmuspapiers, auf die Entwickelung weisser Salmiaknebel beim Darüberhalten eines mit Salzsäure befeuchteten Glasstabes, auf die Schwärzung von salpetersaurem Quecksilberoxydul und auf die Bräunung des Nesslerschen Reagens. Zur Darstellung desselben wird eine Lösung von 1,0 Sublimat in 6 ccm Wasser mit einer Lösung von 2,5 Jodkalium in 6 ccm Wasser und dann mit einer Lösung von 6,0 Kali causticum in 6 ccm Wasser versetzt und auf 36 ccm verdünnt. In der Luft lassen sich damit selbst noch Spuren des Gases nachweisen. Frisch bereitetes Hämatoxylinpapier färbt sich in den Dämpfen von A. prachtvoll blauviolett, Rosolsäurepapier purpurfarben, Phenolphtaleinpapier rot. Mageninhalt destilliert man vorsichtig ab und fängt das Destillat in verd. ClH auf. Der Verdunstungsrückstand des dabei entstandenen Salmiaks wird in wenig Wasser gelöst mit überschüssigem Platinchlorid versetzt, wobei sich in Aetherweingeist schwer lösliches, zur quantitativen Bestimmung geeignetes Ammoniumplatinchlorid in Oktaedern abscheidet. Bei der Untersuchung von Organen, Blut und Harn hat man zu berücksichtigen, dass geringe Mengen von A.-Salzen im normalen Körper vorkommen, sowie dass der Harnstoff beim Eindampfen sich teilweise in kohlensaures A. umwandelt. Ist in die Respirationsluft eingedrungenes A. nachzuweisen, so kann man dies dadurch erleichtern, dass man längere Zeit in ein Gefäss mit verd. ClH exspirieren lässt, wobei sich der gebildete Salmiak allmählich so vermehrt, dass man Platinsalmiak daraus bilden kann. Zum Nachw. von A. in tierischen Flüssigkeiten versetzt Latschenberger dieselben mit dem gleichen Volumen kalter gesättigter Kupfersulfatlösung und fügt dann Barytwasser bis zur neutralen Reaktion zu. Das stets wasserklare und farblose Filtrat giebt dann mit Nesslers Reagens je nach der Menge des vorhandenen Ammons sofort einen rotbraunen Niederschlag oder eine mehr oder minder intensive Braungelbfärbung. So liess sich NH_3 im frischen Menschen- und Hundeharn, in Kuhmilch und in Rindergalle nachweisen. Die NH_3-Menge des normalen Menschenblutes beträgt nach Winterberg 0,9 mg pro 100 ccm Blut. Versuche, aus dem Hg-Gehalt des Niederschlages die Menge des NH_3 zu bestimmen, schlugen jedoch fehl, da der Niederschlag nicht von konstanter Zusammensetzung ist. Bessere

Resultate werden erhalten, wenn man den Niederschlag in Salzsäure löst, das Hg durch Schwefelwasserstoff fällt, aus dem Filtrate durch Baryt das NH_3 freimacht und es in Normalsäure auffängt oder in das Platindoppelsalz verwandelt und wägt. Quantitative Bestimmungen des freien NH_3 der Organe bei Menschen, welche an eingenommenem NH_3 gestorben waren, finden sich z. B. bei Lesser. Danach fand Bischoff in Milz, Nieren, Leber und Herzblut eines kleinen Knaben, welcher an 1,50 g NH_3 (in Form von Salmiakgeist) gestorben war, 1,89 g freies NH_3 vor. Im Magen und Duodenum desselben Kindes fand sich 0,215 g freies und 0,14 gebundenes NH_3. Auch der Harn soll 17 mg freies NH_3 enthalten haben. Offenbar liegt — so denkt man zunächst unwillkürlich — hier ein Druck- oder Rechenfehler vor, denn die gefundene Menge ist ja grösser als die eingegebene. Es ist ferner sehr unwahrscheinlich, dass der Harn freies Ammoniak enthalten hat. Lesser setzt aber erklärend hinzu, dass wohl die Gesamtmenge des gefundenen freien und gebundenen Ammoniaks durch Fäulnis von Eiweiss entstanden gewesen sei. Für das freie NH_3 ist mir dies jedoch recht zweifelhaft.

Lit. Kühne, Arch. An. u. Phys. Jg. 1859, p. 224. — Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen (Braunschweig 1865) p. 191. — Koschlakoff & Bogomoloff, Med. Cbl. 1868, p. 609. — Samuel, Virch. Arch. Bd. **51**, 1870, p. 41 u. 186. — Preyer, Die Blutkrystalle (Jena 1871) p. 83. — Oertel, D. Arch. f. kl. M. Bd. 8, 1871, p. 242. — Stevenson, Virch. Jbt. 1872, Bd. **1**, p. 349 (letale Selbstverg. durch 1 Theelöffel Liq. Ammonii caust.). — Funke & Deahna, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1874, p. 416. — Lange, Arch. exp. P. Bd. **2**, 1874, p. 364. — Hirt, Die Gasinhalationskrankheiten etc. (Breslau 1873) p. 92. — Weigert, Virch. Arch. Bd. **70**, 1877, p. 461. — Lazzaro, Arch. per le scienze med. **20**, p. 241. — Mommsen, Med.-chir. Cbl. (Wien) Jg. **15**, 1880, p. 352. — Kander, Virch. Jbt. 1881, Bd. **1**, p. 409 (Tod nach 100 g Liq. Ammonii caust.). — J. Latschenberger, Wiener Mh. f. Chem. Bd. **5**, 1884, p. 129. — W. Salomon, Virch. Arch. Bd. **97**, 1884, p. 149 (Verteilung der Ammoniaksalze im Organismus; Ort der Harnstoffbildung). — Belky, Virch. Arch. Bd. **106**, 1886, p. 148. — K. B. Lehmann, Exp. Studien über den Einfluss technisch u. hygienisch wichtiger Gase u. Dämpfe auf den Organismus. Habilitationsschrift. München 1886; Arch. f. Hyg. Bd. **5**, p. 1 u. Bd. **17**, p. 324. — M. Römer, G. Haselhoff & J. König, Landw. Jb. Bd. **21**, 1892, p. 407 (NH_3-Gehalt der Luft schädigt die Obstbäume). — Harnack, B. kl. W. 1893, Nr. 47, p. 1139 (NH_3 macht hochgradige Leber- und Nierenverfettung). — L. L. de Koninck, Z. f. analyt. Ch. Bd. **32**, 1893, p. 188 (in alkohol. Lösung befindliches NH_3 kann mit Nesslers Reagens nicht nachgewiesen werden; für solche Lösungen empfiehlt sich Sublimat). — Marfori, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 78. — N. O. Yourinsky, Arch. d. sc. biol. Petersb. **3**, 1894, p. 260 (der erregenden Wirk. der Ammoniakalien aufs Nervensystem geht ein Stadium der Depression vorher; Abtragung der Gehirnhemisphären beseitigt es). — M. Nencki, J. Pawlow & J. Zaleski, Ebenda **4**, 1895, p. 197 (quantitative NH_3-Bestimmungen in den einzelnen Organen). — M. Nencki & J. Zaleski, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 385. — M. Nencki, J. Pawlow & J. Zaleski, Ebenda Bd. **37**, 1896, p. 26. — E. Hallervorden, Ebenda Bd. **38**, 1896, p. 59 und Virch. Arch. Bd. **143**, 1896, p. 705 (NH_3-Ausscheidung). — Th. Rumpf, Ebenda Bd. **143** u. Bd. **144**, 1896. p. 563 (über dasselbe). Vergl. Inn. Cbl. 1895, p. 955. — Schenk, Pflüg. Arch. Bd. **61**, 1895, p. 495. — Monro & Workman, Glasgow med. Journ. 1898, Nov., p. 343 (Tod von 3 Arbeitern durch eingeatmetes NH_3). — A. Lesser, Vj. f. ger. M. Bd. **16**, 1898, p. 133 (quant. Best. des freien NH_3 der Organe nach NH_3-Verg.). — Ernst Weinland, Z. f. Biol. Bd. **42**, 1901, p. 55 u. Bd. **45**, 1904, p. 517 (der Spulwurm und andere niedere Tiere scheiden ihren Stickstoff in Form von Ammoniak aus). — E. Formanek, Arch. f. Hyg. Bd. **38**, H. 1 (die Schädlichkeit der Exspirationsluft von Säugetieren beruht, abgesehen von der Kohlensäure, auf NH_3 aus Kot und Hautschmutz). — Arth. Biedl & Hr. Winterberg, Pflüg. Arch. Bd. **88**, 1901, p. 140 (NH_3-Bestimmungen am Hunde mit ausgeschalteter Leber; die Nenckische Bestimmungsmethode ist falsch). — Nencki & Zaleski, Z. f. physiol. Ch. Bd. **33**, 1901, p. 194 (neue Bestimmungsmethode des NH_3 der Organe). — A. Hesse, D. m. W. 1901, 29. Aug. (innerliche Verg. durch Schwefelammon). — A. Dietrich, Zieglers Beiträge Bd. **30**, 1901, p. 413 (Polemik betreffs Ammoniakcroup). — K. B. Lehmann & W. Gast, Arch. f. Hyg. Bd. **41**, 1902, p. 190 (Hunde binden in einer NH_3-Atmosphäre durch die Haut und zwar besonders durch die Haare bedeutende Mengen des Gases). — C. Kisskalt, Ebenda Bd. **41**, 1902,

p. 197 (wollene Kleidung bindet reichlich NH_3). — R. Magnus, Arch. exp. P. Bd. 48, 1902, p. 100. — G. Ascoli, Vorlesungen über Urämie. Jena 1903 (die Urämie beruht nicht auf NH_3, sondern auf giftigen organischen Zerfallsprodukten der Niere, den Nephrolysinen). — K. Hürthle, Pflüg. Arch. Bd. **100**, 1903, p. 45 (NH_3 wirkt auf die Muskeln dadurch schädigend, dass sich Krystalle von phosphorsaurer Ammoniakmagnesia bilden). — Reckzeh, Fortschr. d. Med. 1903, Nr. 35 (NH_3-Verg. mit Aetzung im Rachen und starker inspiratorischer Dyspnöe). — Theoph. Scharpff, Ueber einen Fall von Salmiakgeistverg. Diss. Kiel 1903 (Tod nach etwa 10 g Liq. Ammon. caust. trotz Tracheotomie).

7. Kohlensaures und karbaminsaures Ammonium.

Es giebt mehrere Karbonate des Ammoniums, welche hier in Betracht kommen, nämlich 1. das Ammoniumkarbonat der Chemie, $(NH_4)_2CO_3 + H_2O$; 2. das daraus beim Liegen entstehende Ammoniumhydrokarbonat, $(NH_4)HCO_3$; 3. das Ammonium carbonicum der Pharmakopöen, welches auch flüchtiges Laugensalz, gereinigtes Hirschhornsalz, Ammoniumsesquikarbonat etc. genannt wird und ein Gemisch von Ammoniumkarbonat und karbaminsaurem Ammonium vorstellt; 4. das Ammonium carbonicum pyro-oleosum s. Sal volatile Cornu Cervi, flüchtiges Hirschhornsalz, brenzliches kohlensaures Ammoniak, welches vor Jahrhunderten schon durch trockene Destillation von Hirschhorn und ähnlichen tierischen Materien dargestellt wurde und ein Gemisch des vorigen mit Tieröl darstellt. Diese Salze sind schon bei Stubentemperatur flüchtig und zerfallen bei 60° C.; in Wasser sind sie leicht löslich. Auch bei der Verg. durch Einatmen von reinem Ammoniak bildet sich im Munde und in den Luftwegen aus NH_3 eine kohlensaure Verbindung, meist wohl NH_4HCO_3. Alles über freies Ammoniak Gesagte gilt qualitativ auch für die kohlensauren Salze, nur dass letztere weniger intensiv wirken. Rote Blutkörperchen werden von kohlens. Amm. noch bei grosser Verdünnung hämolysiert. Die von dem Gift bedingten auf centraler Reizung beruhenden Krämpfe können eklamptischen sehr ähnlich sein. Tödlicher Ausgang ist aber trotz heftiger Krämpfe nur in einzelnen Fällen beobachtet worden. Das karbaminsaure Ammonium, NH_4OCONH_2, steht dem Ammoniumhydrokarbonat in der Wirkung sehr nahe. Es hat für die physiologische und pathologische Chemie als Vorstufe des Harnstoffs Bedeutung, der sich daraus nach folgender Formel in der Leber unter Wasserabspaltung bildet:

$$\underset{\text{karbamins. Ammon}}{CO\begin{cases}NH_2\\O.NH_4\end{cases}} = \underset{\text{Harnstoff}}{CO\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases}} + \underset{\text{Wasser.}}{H_2O}$$

(Vergl. darüber die Angaben in Bd. I, S. 264.) Das dazu verwendete karbaminsaure Ammonium stammt aus dem Stickstoff des beim Stoffwechsel unter Oxydation zerfallenden Eiweisses. — Unter vier verschiedenen Umständen kann im Organismus der Säugetiere ohne äussere Zufuhr von Ammoniaksalzen Anhäufung von Ammoniaksalzen eintreten. Wir müssen diese Fälle einzeln besprechen. Erstens werden, wie S. 12 und S. 107 besprochen worden ist, eingegebene oder im Organismus entstandene Säuren beim Hund und beim Menschen durch Ammoniak neutralisiert. Dieses Ammoniak würde bei Nichtanwesenheit von Säuren in Harnstoff umgewandelt worden sein. Seine

Nichtumwandlung in Harnstoff ist in diesem Falle ein sehr nützliches Heilbestreben des Organismus, ohne welches Patienten mit Säurediabetes sehr rasch sterben würden. Zweitens wird die Umwandlung des karbamins. Ammoniums in Harnstoff bei Ausschaltung oder Exstirpation der Leber unmöglich gemacht, worüber ebenfalls bereits in Bd. I, S. 264 geredet worden ist. Derartig operierte Hunde bleiben bei Brotnahrung am Leben und scheinbar normal; nach reichlicher Fleischnahrung bekommen sie aber durch die gebildeten Mengen von karbaminsaurem Ammonium heftige Ammoniakkrämpfe und können an diesen zu Grunde gehen. Patienten, bei welchen durch Tumoren, zirrhotische Prozesse oder Gifte die Hauptmenge des Lebergewebes völlig funktionsunfähig geworden ist, befinden sich in ähnlicher Lage und dürften daher ebenfalls unter Ammoniakkrämpfen erkranken können. Leider fehlt es noch an genügenden chemischen Untersuchungen solcher Fälle. Drittens kann in den Harnwegen durch eingedrungene Mikroben der fertige Harnstoff des Harns wieder in ein Ammoniumsalz umgewandelt werden und zwar nach folgender Formel:

$$\underset{\text{Karbamid, d. h. Harnstoff}}{CO\begin{cases}NH_2\\NH_2\end{cases}} + \underset{\text{Wasser}}{2\,H_2O} = \underset{\text{Ammoniumkarbonat.}}{CO_3\begin{cases}NH_4\\NH_4\end{cases}}$$

Bei Blasenkatarrh kommt dies sehr häufig vor; kennen wir doch bereits über 30 Mikrobenarten, welche ein harnstoffumwandelndes Enzym bilden. Der Harn wird dabei natürlich stark alkalisch, trübe, übelriechend und wirkt auf die Schleimhaut der Harnwege entzündungserregend. Ein Teil des Giftes kann zur Resorption kommen und Allgemeinerscheinungen machen. Viertens haben wir hier die von Frerichs begründete Lehre von der Ammoniämie zu besprechen. Dieser Forscher behauptete, dass bei chronischer Nephritis, wo bekanntlich die Nieren häufig nicht mehr im stande sind, den Harnstoff aus dem Blute völlig auszuscheiden, auf fermentativem Wege daraus Ammoniumkarbonat werde, welches nun Krämpfe verursache. Viel Mühe und Zeit wurde, wie v. Jaksch zusammenfassend berichtet, verwendet, um diese Theorie zu stützen, jedoch auch ebensoviel Arbeit aufgewendet, um die Unhaltbarkeit dieser Ansicht zu erweisen. Zunächst hat Treitz versucht, diese Theorie zu erweitern, indem er annahm, dass der im Blute angehäufte Harnstoff durch die Darmschleimhaut ausgeschieden werde und erst dabei in Ammoniak übergehe. So werde es verständlich, dass die Patienten ammoniakalische Massen erbrächen und ammoniakalische Durchfälle bekämen. So werde wenigstens ein Teil des Giftes entleert; der Rest werde im Darm resorbiert und veranlasse durch Reizung des Centralnervensystems urämische Konvulsionen. In der That wollten Petroff und Spiegelberg unabhängig voneinander durch Tierexperimente und Blutanalysen Urämischer die Richtigkeit der Frerichsschen Hypothese dargethan haben. Demgegenüber stehen aber exakte Versuche von Reutling, Schottin, Oppler, Zaleski, Kühne & Strauch, Hammond, Rosenstein und namentlich von Rommeläre und von Voit, welche die Unrichtigkeit der Frerichsschen Hypothese erwiesen haben, indem sie zeigten, dass das Blut der Urämischen kein Ammoniak zu enthalten braucht. Die Alkalescenz

des Blutes Urämischer, welche nach Frerichs erhöht sein müsste, ist nach v. Jaksch, Peiper und anderen nicht nur nicht erhöht, sondern ganz enorm vermindert. Wie man jetzt die Urämie deutet, haben wir soeben (S. 223) gesehen und werden wir am Schluss dieses Buches nochmals zu besprechen haben; hier sei nur betont, dass Urämie und Ammoniämie nicht identisch sind, und dass eine nephritische Ammoniämie im Sinne von Frerichs nicht existiert. Auch die verwandte Ansicht von Krainsky über die Epilepsie muss als unbewiesen bezeichnet werden (siehe unten). Selbst gegen die Existenz einer vesikalen Ammoniämie infolge bakterieller Harnstoffzersetzung in den Harnwegen, die Treitz und A. Jaksch aufgestellt hatten, glaubt R. v. Jaksch sich aussprechen zu müssen, denn es handle sich dabei nicht um Resorption und Wirkung von kohlensaurem Ammon, sondern von Diaminen oder alkaloidartigen Stoffen.

Lit. A. Jaksch, Prager Vjschr. Bd. **1**, 1844, p. 47 u. Bd. **67**, 1860, p. 143. — Frerichs, Arch. f. physiol. Heilk. Bd. **10**, 1851, p. 399. — Derselbe, Die Brightsche Nierenkrankheit, 1851. — Schottin, Ebenda Bd. **11**, 1852, p. 88. — W. Reuling, Ueber den Ammoniakgehalt der exspirierten Luft und sein Verhalten in Krankheiten; ein Beitrag zur Kenntnis der Urämie. Giessen 1854. — Rosenstein, Virch. Arch. Bd. **16**, 1859, p. 209. — Treitz, Prager Vjschr. Bd. **64**, 1859, p. 143. — Schottin, Arch. f. Heilk. Bd. **1**, 1860, p. 417. — Oppler, Virch. Arch. Bd. **21**, 1861, p. 260. — Hammond, Schm. Jb. Bd. **111**, 1861, p. 29. — Petroff, Virch. Arch. Bd. **25**, 1862, p. 91. — Ph. Munk, B. kl. W. 1864, Nr. 11. — Kühne & Strauch, Med. Cbl. 1864, Nr. 36—37. — N. Zaleski, Untersuchungen über den urämischen Prozess und die Funktion der Nieren. Tübingen 1865. — W. Rommeläre, De la pathogénie des symptomes urémiques. Thèse de Bruxelles 1867 und Journ. de Méd. de Bruxelles 1867. — C. Voit, Ztschr. f. Biol. Bd. **4**, 1868, p. 77 und Ber. d. Bayr. Akad. d. Wiss. 1867, I, p. 364. — Spiegelberg, Arch. f. Gyn. Bd. **1**, 1870, p. 383. — Rosenstein, Pathologie u. Therapie der Nierenkrankheiten. Berlin 1863, II. Aufl. 1870, III. Aufl. 1886. — Derselbe, Virch. Arch. Bd. **56**, 1873, p. 383. — Bartels, Krankheiten des Harnapparates in Ziemssens spezieller Path. u. Ther. Leipzig 1875. — Uhle & Wagner, Handb. d. allgem. Pathologie, siebente Aufl. (Leipzig 1876), p. 784. — Picard, Maladies de la vessie. Paris 1879. — Feltz & Ritter, De l'urémie expérimentale. Paris 1881. — Bouchard, Sur les Autointoxications. Paris 1887. — M. Stadthagen, Z. f. kl. M. Bd. **15**, 1889. — Kruse, Ueber die Beziehungen des kohlens. Ammoniaks zur Urämie. Diss. Greifswald 1887. — Combemale, Compt. rend. de la soc. de biol. 1889, Nr. 40 (Versuche mit Einführung von NH_3-Gas in den Darmkanal von Hunden). — E. Drechsel, Chem. Ber. Jg. **23**, 1890, p. 3096 u. Schm. Jb. Bd. **228**, 1890, p. 270 (Original). — Landois, Die Urämie. Wien u. Leipzig, II. Aufl. 1891. — Hlava, Sbornik lekarski **4**, 1891, Heft 1 (mikrosk. Untersuchungen des Darmes bei Ammoniämie). — Jul. Schnitzler, Zur Aetiologie der Cystitis. Wien u. Leipzig 1892. — Limbeck, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 180 (bei Urämie ist die Alkalescenz des Blutes nicht erhöht, sondern erniedrigt). — G. Honigmann, Die Urämie, in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse **2**, pro 1894, p. 639 (mit Lit.). — Münzer & Winterberg, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 164 (die harnstoffbildende Funktion der Leber ist ungenügend bewiesen; selbst bei schwer leberkranken Personen erwies sich die Harnstoffbildung nicht gestört. Aufzählung aller einschlägigen Arbeiten und kritische Besprechung derselben). — R. v. Jaksch, Eulenburgs Realenc. Bd. **1**, 1894, p. 492 u. Bd. **25**, 1900, p. 127 (mit Aufzählung der wichtigsten Lit. über Urämie). — E. Münzer & H. Neustadtl, Z. f. Heilk. Bd. **16**, 1895, p. 349 (Kaninchen wandeln subkutan eingespritztes kohlens. Ammon prompt in Harnstoff um). — Alfr. Gottheiner, Z. f. kl. M. Bd. **33**, 1897. — Krainsky, Allg. Z. f. Psych. 1897 (das Wesen der Epilepsie beruht in periodischer Bildung von karbamins. Ammon). — S. Rosenstein, Die Urämie, in Ebsteins Handb. d. prakt. Med. Bd. **3**, Teil 1 (Stuttgart 1900), p. 30. — H. Roger, De l'urémie. Enthalten in Traité de Pathologie gén., publ. par Ch. Bouchard (Paris 1895—1903), tome **1**, p. 791. — v. Blum, Die Harnvergiftung (Urotoxämie u. Urosepsis). Samml. klin. Vorträge N. F. Nr. 365.

8. Der Salmiak und andere neutrale Ammoniumsalze.

Die organischsauren Salze des Ammoniums verhalten sich im grossen und ganzen wie das Karbonat, nur dass sie lokal weniger reizen, wofern sie neutraler sind. Der Salmiak, Ammonium chloratum, ist als Repräsentant der unorganischen Salze für uns besonders wichtig, da er sehr eingehend auf sein physiologisch-chemisches und pharmakologisches Verhalten wiederholt geprüft worden ist. Bei Pflanzenfressern und zwar speziell bei Kaninchen deckt sich die subakute Salmiakverg. nach J. Pohl & E. Münzer in allen Symptomen mit der Salzsäureverg., erinnert dagegen nicht im mindesten an Ammoniakverg. Dies erklärt sich dadurch, dass die Ammoniumkomponente rasch und vollständig durch Ueberführung in Harnstoff entgiftet wird, während die Salzsäurekomponente beim Pflanzenfresser nicht entgiftet werden kann, wie wir S. 12 schon besprochen haben. Das Antidot des Salmiaks besteht daher bei dieser Tierklasse in Natriumbikarbonat. In der That gelang es den genannten Autoren, mit Hilfe dieses Mittels Dosen, welche sonst tödlich gewesen wären, unwirksam zu machen. Ganz wie Kaninchen verhalten sich nach unseren Autoren auch Vögel; es gelang, durch Salmiakfütterung bei Hähnen typische Salzsäurevergiftung hervorzurufen. Beim Hund ist das Verhalten ein ganz anderes, indem der Salmiak entweder gar nicht (Feder) oder nur zum geringsten Teile (Salkowski) oder nur unter besonderen Umständen (v. Knieriem) in Harnstoff umgewandelt wird, während Ammoniumkarbonat mit Leichtigkeit quantitativ in Harnstoff umgesetzt wird (Hallervorden). Eine Salzsäurevergiftung kann daher beim Hunde durch Salmiakfütterung unter gewöhnlichen Umständen nicht herbeigeführt werden. Organischsaure Salze des Ammoniums gehen bei Pflanzen- und Fleischfressern in Harnstoff über, während die Säurekomponente zu Kohlensäure verbrannt wird. — Bei beiden Tierklassen wird der Blutdruck durch organische Ammonsalze sehr erheblich gesteigert. Bei direkter Einspritzung ins Blut kommt diese Wirkung sehr rasch zu stande, und zwar selbst bei durchschnittenem Halsmark. Der Angriffspunkt der Reizung der Ammonsalze ist also nicht nur das vasomotorische Hauptcentrum in der Medulla oblongata, sondern auch tiefere Centren. Ebenso kommen die heftigsten Krämpfe vor wie nach der Halsmarkdurchschneidung zu stande, gehen also ebenfalls auch vom Rückenmarke mit aus. Das Atemcentrum im Gehirn wird gereizt; darum kommt es zu stärkster Beschleunigung der Atmung, gleichgültig ob die Nervi vagi durchschnitten sind oder nicht. Trotz der Reizwirkung auf die verschiedensten Abschnitte des Gehirns haben die Ammonsalze gleichzeitig oder in den Pausen zwischen den Erregungsanfällen eine depressorische Wirkung, ganz wie wir dies auch bei der Urämie sehen. Der Puls wird durch Reizung der Vagusursprünge nach Funke & Deahna, Nikolsky und Yourinsky verlangsamt, die Kraft der Herzschläge aber direkt gesteigert. Das Herz wird demgemäss auch nach der Herausnahme aus dem Körper bei Versuchen am Langendorffschen Apparate zu kräftigerem Schlagen angeregt. Am Krankenbett sieht man, dass die Ammoniakalien analeptisch, schweisstreibend und bei

direkter Inhalation sekretverdünnend auf die Absonderungen des Respirationstraktus wirken. Innerlich genommen sehen wir bei Lungenkranken mindestens die Anregung auf die Atmung. Bei der früher sehr üblichen Verordnung von Salmiak mit Lakritz messerspitzenweis tritt sehr leicht Entzündung der Magenschleimhaut durch die lokale Reizwirkung des Salmiaks ein. Man muss dieses Pulvergemisch daher stets unter warme Milch, warmes Zuckerwasser etc. nehmen lassen, damit es stark verdünnt in den Magen kommt. Falls durch zu grosse Dosen von Ammoniumsalzen Krämpfe auftreten, hat man dieselben durch Chloroformieren oder Chloralhydratdarreichung zu beseitigen.

Lit. Jul. Lohner, Ueber den Uebergang der Ammoniaksalze in den Harn. Diss. Dorpat 1862. — Schiffer, B. kl. W. 1872, Nr. 42. — L. Dercken, Beitr. zur Kenntnis der Wirk. des Chlorammoniums. Diss. Marburg 1873. — Funke & Deahna, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1874, p. 416. — Lange, Ueber das Verhalten u. die Wirkungen einiger Ammoniaksalze im tierischen Organismus. Diss. Dorpat 1874. — R. Böhm, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1874, p. 364. — W. v. Knieriem, Z. f. Biol. Bd. **10**, 1874, p. 263 u. Bd. **13**, 1877, p. 36. — O. Funke, Freiburger Universitätsprogramm 1874. — Th. Husemann, Arch. exp. P. Bd. **6**, 1875, p. 55, — E. Drechsel, Journ. f. prakt. Ch. [N. F.] Bd. **12**, 1875, p. 417; Bd. **16**, 1877, p. 169 u. 180; Bd. **22**, 1880, p. 476. — E. Salkowski, Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**. 1876, p. 1. — Feder, Z. f. Biol. Bd. **13**, 1877, p. 256. — J. Munk, Z. f. physiol. Ch. Bd. **3**, 1878, p. 29. — O. Schmiedeberg, Arch. exp. P. Bd. **8**, 1878, p. 3. — E. Hallervorden, Ebenda Bd. **10**, 1879, p. 124 u. Z. f. Biol. Bd. **16**, 1880, p. 177. — Coranda, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 76. — Die Arbeiten über die Harnstoffbildung in der Leber von v. Schroeder und von Salomon siehe in Bd. I dieses Lehrbuches, S. 264. — H. Winterberg, Z. f. physiol. Ch. Bd. **25**, p. 202; W. kl. W. 1897, Nr. 14 (quant. NH_3-Best. im Menschenblute nach der Methode von Nencki & Zaleski; bei Urämie so gut wie keine Steigerung; Frerichs Hypothese ist damit widerlegt). — J. Pohl & E. Münzer, Arch. exp. P. Bd. **43**, 1899, p. 28.

9. Aetzkalk und Kalciumkarbid.

Aet. und **Stat.** Von Präparaten des Kalcium sind als ätzende 1. das Kalciumkarbid, CaC_2, 2. der gebrannte Kalk oder Aetzkalk, Calcium causticum siccum s. Calcaria usta, CaO, 3. der gelöschte Kalk, $Ca(OH)_2$, 4. die Kalkmilch zu nennen. Vergiftungen sind meines Wissens nur mit Aetzkalk vorgekommen und zwar, abgesehen von Läsionen des Auges, so selten, dass z. B. Schuchardt dieselben mit Stillschweigen übergeht. Dieselben kamen teils durch äusserliche, teils durch innerliche Berührung mit dem Aetzmittel zu stande. Kalkätzungen des Auges sind leider recht häufig.

Wirk. Der Aetzkalk und das Karbid haben das Bestreben, Wasser anzuziehen und sich mit diesem Wasser unter Erhitzung bezw. Feuererscheinung zu löschen, wobei der Aetzkalk sich hydratisiert und das Karbid Acetylen bildet. Kommt Aetzkalk auf eine Schleimhaut, z. B. auf die des Auges, so wirkt er erstens wasserentziehend, zweitens erhitzend, drittens durch seine starke Alkalescenz ätzend. Der gelöschte Kalk hat nur Aetzwirkung. Fällt ein Mensch in eine Kalkgrube, in welcher eben der Prozess der Ablöschung vor sich geht, so stirbt er schon daran, dass die Temperatur dieser Massen über 100° C. beträgt. Es handelt sich also nicht um eine Vergiftung, sondern um eine Verbrennung. Für uns hier kommen fast nur solche Fälle in Betracht, wo kleine Stellen der Haut mit in Lösung begriffenem oder schon völlig

abgelöschtem Kalk in Berührung gekommen sind. Das Kalciumkarbid hat für uns insofern Bedeutung, als bei ungeschickter Handhabung von Acetylenlampen ein Bröckelchen Karbid aufs Auge gespritzt werden kann. Bei beiden Arten wird durch die Aetzwirkung das oberflächliche Gewebe abgetötet und das darunter liegende entzündet. In zweiter Linie kommen bei beiden Präparaten die resorptiven Wirkungen der neutralen Kalciumsalze in Betracht, welche in Anregung der Herzthätigkeit und in Reizung der centralen motorischen Apparate besteht. Später folgt Lähmung der Muskeln. Ueber Kalkwasser, Aqua Calcariae, wird unten geredet werden.

Sympt. Lewin führt aus Amatus Lusitanus (1567) einen 8jährigen Knaben an, welcher nach Genuss von Aetzkalk Fieber, Durst, Schmerzen im Schlunde und Leibe bekam und am 9. Tage starb. Aepfel, die in ungelöschten Kalk geworfen und darin gebraten waren, erregten neben lokalen Reizerscheinungen noch Krämpfe. Bei Pferden hat man nach Eingabe von Aetzkalk ausserdem noch Speichelfluss sowie Korrosion und Schwellung der Maulschleimhaut und bei Hunden heftiges Erbrechen beobachtet. — Zwei Fälle von äusserlicher schwerer Verletzung durch Aetzkalk finden sich bei Casper-Liman. In dem einen Falle erfolgte bei einem alten Manne nach Einreiben des ganzen Körpers mit Aetzkalk und grüner Seife am 3. Tage der Tod, nachdem der ganze Körper schwarzbraun durch die furchtbare Aetzung geworden und die Oberhaut durchweg zerstört worden war. In einem anderen Falle, der einen in eine Kalkgrube gefallenen 11jährigen Knaben betraf, erfolgte, wie es scheint, der Tod fast unmittelbar. Falls die Augen mit Kalk in Berührung gekommen sind, bilden sich Leukome oder noch schwerere Zerstörungen. Kalkmilch macht oft nur porzellanartige Trübung, aber keine Aetzung der Kornea.

Ther. Bei äusserlichen Verletzungen durch Kalk wird man indifferente Salben, speziell Leinöl, mit Vorteil verwenden. Bei innerlicher Vergiftung giebt man einhüllende Mittel und organische Säuren. Bespritzte Augen sind sofort mit physiol. Kochsalzlösung oder wenigstens mit Wasser auszuwaschen, und zwar längere Zeit. Ausser Wasser ist auch Mandelöl empfohlen, aber weniger bequem. Ueber die als Selbsthilfe des Organismus aufzufassende Bindung von Kalkwasser an Karbaminsäure siehe S. 230.

Sekt. Bei mit Kalk innerlich vergifteten Tieren findet sich entzündliche Rötung nicht nur im Magen, sondern auch in einem grossen Teile des Darmkanales. Bei äusserlicher Applikation bilden sich flache eiternde Geschwüre der Haut auf zinnoberrotem Boden, sowie, falls der Tod erst später eintritt, parenchymatöse Nephritis. Erfolgt der Tod sofort, so fehlt die Oberhaut, und die Cutis wird bei der Sektion rotbraun und hart gefunden. Die Saftspalten der bespritzten Hornhaut finden sich manchmal mit weissen Massen erfüllt, deren Natur strittig ist. Das Blut ist sirupartig dick, kirschrot. Hirnhäute hyperämisch. Falls Kalk in die Luftwege eingedrungen war, so findet sich der Kehldeckel geschwollen und stark injiziert, der Kehlkopf und die Luftröhrenschleimhaut grauweiss, brüchig. Unter dem Mikroskop sieht man bei Schwefelsäurezusatz starke Ent-

wickelung von CO_2-Blasen (aus dem gebildeten kohlensauren Kalk) und Anschiessen von rhombischen Gipskrystallen. Dasselbe gilt von den Bronchien. Nach Abkratzen des Schorfes zeigt sich das darunter liegende Gewebe fleckig gerötet. Auf Lungen und Herz punktförmige Ekchymosen.

Nachw. Aus organischen Massen zieht man, zunächst den freien Kalk mittels viel CO_2-freiem dest. Wasser und sodann den übrigen Kalk, der wohl meist als Karbonat enthalten sein wird, mit verd. Salpetersäure aus, filtriert, dunstet ein, löst den Verdunstungsrückstand in Alkohol und verdunstet das Filtrat. Der so erhaltene, freilich noch unreine salpetersaure Kalk lässt sich aus wässeriger Lösung mit Ammoniak ausfällen und durch Glühen von organischen Massen befreien. Der wieder in Essigsäure gelöste Glührückstand giebt mit Ammoniumoxalat und mit Schwefelsäure charakteristische weisse Niederschläge von oxalsaurem Kalk und von Gips, die auch krystallographisch geprüft werden können. Man bedenke jedoch, dass menschliche Organe schon normalerweise etwas Kalk enthalten; dasselbe gilt für den Harn. — Zur quantitativen Bestimmung löst man die Organasche in ClH, entfernt die Phosphorsäure mittels Eisenchlorid und Salmiak und verfährt dann wie oben. Der Niederschlag von Kalciumoxalat wird gewogen.

Lit. Amatus Lusitanus, Curat. med. (Lipsiae 1567) cent. quinta, curatio 91. — Gmelin, Gesch. d. Gifte (Erfurt 1811), p. 301. — Casper-Liman, l. c. p. 292. — C. Franke, Giftwirkung der Kalciumsalze. Diss. Würzburg 1889. — Die Lit. über Kalkätzung des Auges ist ungemein reichhaltig, wofern man die Zahl der Arbeiten, welche etwa 320 beträgt, berücksichtigt; dem Inhalte nach ist jedoch naturgemäss von Reichhaltigkeit keine Rede. Ich zähle nur die folgenden Arbeiten auf: P. Gühmann, Die Kalkverletzungen des Auges. Diss. Breslau 1884. — Jul. Andreae, Die Verletzungen des Sehorgans mit Kalk u. ähnlichen Substanzen. Leipzig 1899 (mit Lit.). — Schmidt-Rimpler, B. kl. W. 1900, Nr. 36. — Osc. Rosenthal, Z. f. Augenheilk. Bd. **7**, 1902, p. 126.

Anhang. Nur im losen Zusammenhange mit der eigentlichen Kalkvergiftung steht diejenige Erkrankung der Maurer und Kalkarbeiter, welche auf Ablagerung des Jahre hindurch eingeatmeten Kalkstaubes, der meist aus Karbonat besteht, in der Lunge und deren Lymphdrüsen beruht. Es kommt dabei weniger die pharmakologische Wirkung des Kalkes als die physikalische des mechanisch reizenden Staubes zur Geltung. Es genügt hier auf Hirt zu verweisen und zu sagen, dass solche Patienten nicht selten an Tuberkulose zu Grunde gehen. Wenn der Staub gleichzeitig Kieselsäure enthält, redet man von Chalicosis pulmonum.

Lit. Hirt, Handb. d. Gewerbekrankheiten, p. 532. — Sticker, in Eulenburg, Realenc. Bd. **23**, 1900, p. 290 (mit erschöpfender Lit.).

10. Die übrigen Kalciumverbindungen.

Das Chlorkalcium, $CaCl_2$, ist in verdünnter (2—3%iger) Lösung ungiftig; in grossen Dosen innerlich verabfolgt erzeugt es beim Menschen Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Zittern, Pulsschwäche, Gefühl der Mattigkeit, und falls es in konzentrierterer Form als 3%ig genossen wurde, Magendarmentzündung. Im Harn findet sich die Menge der Kalksalze, welche normalerweise etwa 0,2 g pro 24 Stunden beträgt, wesentlich vermehrt. Jedoch erscheint nicht die Gesamtmenge der resorbierten Kalksalze im Harn wieder, sondern ein bedeutender Teil wird durch die Darmdrüsen ausgeschieden und lässt sich im Kot von

dem unresorbiert gebliebenen Teile nicht trennen. Bei innerlicher längerer Darreichung von Kalkwasser wird der Harn des Hundes und des Menschen nach Abel & Muirhead alkalisch und lässt schon in der Blase ein Sediment von Tripelphosphaten und Kalciumkarbonat ausfallen; in Lösung befindet sich in solchem Harne ferner noch ein Kalksalz, nämlich karbaminsaurer Kalk. Die früher beliebte lange fortgesetzte Darreichung von Kalkwasser bei kleinen Kindern unter die Milch ist natürlich auszusetzen, falls die genannten Harnveränderungen eintreten. Ob das in Böhmen von Kukula beobachtete massenweise Vorkommen von Harnsteinen aus Kalciumkarbonat mit Kalkwasserdarreichung zusammenhängt, ist unbekannt. Die normale Resorption der Kalksalze findet nach Raudnitz vorwiegend im Darme und zwar hauptsächlich im Anfangsteile des Duodenum statt. Von den drei Kalksalzen der Phosphorsäure wird nach Tereg & Arnold das saure Kalciumphosphat, $CaH_4(PO_4)_2$, am reichlichsten resorbiert, aber auch rasch und vollständig wieder ausgeschieden, und zwar die Säure durch den Harn und das Kalcium durch den Kot. Man vergleiche jedoch die S. 49 gemachten dazu nicht ganz stimmenden Angaben Bergmanns. Bei langsamer intravenöser Injektion fand Kunkel für ein Kaninchen selbst Mengen von 160 mg $CaCl_2$ in 0,5%iger Lösung ohne Wirkung. Bei stärkerer Dose und grösserer Konzentration sah Mickwitz zuerst Steigerung der Herzarbeit, dann Krämpfe und Herzlähmung. Neuerdings haben Langendorff und seine Schüler die physiologische Bedeutung des Kalciums für das Herz auf das genaueste untersucht. Nachdem Loeb gefunden hatte, dass Ca- und K-Ionen weder für die Herzthätigkeit noch für eine andere rhythmische Thätigkeit direkt nötig sind, sondern nur insofern in Betracht kommen, dass sie die giftigen Wirkungen einer reinen NaCl-Lösung verhindern (vergl. S. 214), untersuchte Langendorff mit Hueck die Wirkung der sogenannten Ringerschen Lösung auf das Herz des Frosches und fanden dieselbe am vorteilhaftesten wirkend, wenn sie neben 0,7% NaCl noch 0,02% $CaCl_2$, 0,01% KCl und 0,01% $NaHCO_3$ enthält. Am Williamsschen Apparate (vergl. Bd. I, S. 179) schlägt mit dieser Lösung das Herz kräftig und gleichmässig. Wegnahme des $CaCl_2$ aus der Lösung brachte das Herz in kürzester Frist zum Stillstand; Zufügung des $CaCl_2$ rief die verloren gegangene Herzthätigkeit wieder hervor. Mit den automatischen Reizen haben die Kalciumionen jedoch nichts zu thun, denn beim Uebergang von einer kalkärmeren Speiseflüssigkeit zu der genannten nahm nur die Intensität, aber nicht die Frequenz der Herzschläge zu. Aus dieser und anderen Beobachtungen schliessen die genannten Autoren, dass „das Kalcium für die Leistung des Herzens dadurch von Bedeutung ist, dass es die kontraktilen Herzelemente arbeitsfähig erhält bezw. arbeitsfähiger macht, also eine inotrope, vielleicht auch eine bathmotrope Wirkung ausübt, nicht aber dadurch, dass es als chemischer Herzreiz dient". Von diesem Gesichtspunkt aus möchte Langendorff auch die Beobachtungen Howells an Fragmenten der Herzvenen von Schildkrötenherzen ansehen, die in einer kalkfreien Flüssigkeit in Ruhe bleiben, in einer kalkhaltigen aber tagelang pulsieren. Der Kalk stellt auch hier nicht den automatischen Erreger dar, sondern macht nur die wegen der Leistungsunfähigkeit des Muskels latenten Impulse manifest. Ob die Kalciumionen sozusagen

positiv wirksam sind, oder ob sie dadurch, dass sie der hypothetischen Giftigkeit der Natriumionen, wie Loeb will, entgegenwirken, eine eher als negativ zu bezeichnende Wirksamkeit entfalten, wagen Langendorff & Hueck nicht zu entscheiden. Am Katzenherzen, welches aus dem Organismus herausgenommen war und am Langendorffschen Apparate (vergl. Bd. I, S. 181) durchströmt wurde, wirkte Zusatz von $CaCl_2$ unzweifelhaft steigernd auf die Energie der Herzkontraktionen. Daraufhin prüfte Hoff unter Langendorff den Nutzen kalkhaltiger Salzlösungen bei verblutenden Tieren und fand, dass ohne unmittelbare Gefahr für das Leben 50—75 % der im Tier zu vermutenden Blutmenge durch Ringersche Lösung ersetzt werden kann. Ersetzt man das aus dem Tiere ausfliessende Blut durch die gleiche Menge gleichzeitig ins Venensystem einfliessender Ringerscher Lösung, so gelingt es, aus den Tieren viel mehr Blut zu gewinnen, als sonst der Fall ist. Aus diesen Thatsachen lässt sich schliessen, dass dem Verblutungstode durch Infusion von Ringerscher Lösung besser vorgebeugt werden kann als durch einfache Kochsalzlösung; jedenfalls schlägt das Herz unter Einfluss der Ringerschen Lösung kräftiger. — Dass Kalksalze zur normalen Blutgerinnung nötig sind, haben wir bei Besprechung der Oxalsäurevergiftung (S. 73) erfahren. In gleicher Weise sind sie auch für die Chymosinwirkung auf Milch unentbehrlich. Loew hat ferner darauf aufmerksam gemacht, dass der Kalkgehalt eines Organs in einer gewissen Proportionalität zu der Masse seiner Zellkerne steht. Dies gilt sowohl für Pflanzen als für Tiere. Die Muskelsubstanz von Warmblütern mit ihrer minimalen Kernsubstanz, sowie die weisse Hirnsubstanz sind weit kalkärmer als die Drüsen mit relativ grossen Zellkernen und als die graue Hirnsubstanz. Eine abnorme Anreicherung der Niere des Menschen und der warmblütigen Versuchstiere an Kalk findet sich, wie S. 76 besprochen worden, bei der Oxalsäurevergiftung, weil hierbei gewisse Abschnitte der Harnkanälchen mit Kalciumoxalatkrystallen angefüllt zu sein pflegen. Eine zweite Vergiftung, bei welcher der Kalkgehalt der Niere vermehrt sein kann, ist die durch Sublimat. Dieses und andere Quecksilbersalze bringen die Epithelien der gewundenen Kanälchen zum Absterben oder schwächen sie wenigstens in ihrer Vitalität. In diese kranken Zellen lagert sich Kalciumkarbonat ein und kann bei der Sektion leicht nachgewiesen werden. Andere, die Niere in analoger Weise schädigende Metalle und sonstige Gifte bewirken keine oder nur schwache Kalkeinlagerung. Dass abgestorbene Massen, tuberkulöse Lymphdrüsen, Fremdkörper etc. verkalken können, ist eine aus der Pathologie bekannte Thatsache. Die für die Arteriosklerose typische Verkalkung der Gefässwandungen, namentlich der grösseren Arterien, wird durch einzelne Gifte begünstigt, wie z. B. durch zu starken Tabaksgenuss. Ob an Tieren solche arteriosklerotische Verkalkungen experimentell durch gewisse Stoffwechselprodukte hervorgerufen werden können, werden wir später besprechen. — Der gebrannte Gips, Calcium sulfuricum ustum, $2CaSO_4 + H_2O$, wie wir ihn zur Herstellung von Gipsverbänden benutzen, bildet, wenn er von Ratten und Mäusen gefressen wird, in deren Magendarmkanal unter Erwärmung und Uebergang in den gewöhnlichen Gips $CaSO_4 + H_2O$ Konkremente, an welchen die Tiere erkranken und unter Umständen sterben. Auch an Menschen sind derartige Gips-

steinbildungen im Magen schon im Altertum beschrieben worden. — Auf die Beziehungen, welche zwischen Kalkentziehung jugendlicher Tiere und der Rachitis bestehen, kann ich hier nur hinweisen, aber nicht eingehen.

Lit. Rabuteau & Ducoudray, Compt. rend. **76**, 1873, 10 févr. — Tereg & Arnold, Pflüg. Arch. Bd. **32**, 1883, p. 122. — Sydney Ringer, Journ. of Physiol. **5**, 1884, p. 98 (Kalkgehalt des Wassers für Fische nötig). — K. Franke, Ueber die Giftwirkung der Kalciumsalze. Diss. Würzburg 1889. — E. Harnack, B. kl. W. 1888, p. 352 (pharmak. Wirk. des Kalkwassers). — E. Freund, Wiener m. Jb. Jg. 1888, p. 259 u. 1889, p. 553 (die Blutgerinnung geht mit einer Ausscheidung von Erdphosphaten einher; hindert man diese, so tritt keine Blutgerinnung ein). — M. Arthus, Recherches sur la coagulation du sang. Thèse de Paris 1890. — M. Arthus & C. Pagès, Arch. de physiol. 1890, p. 739 (die Blutgerinnung ist ohne Kalksalze nicht möglich; darum wirken Natriumoxalat, Fluornatrium und Seifen hindernd). — R. W. Raudnitz, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 343. — Abel & Muirhead, Ebenda p. 15. — G. Rüdel, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1893, p. 79 (Resorption u. Ausscheidung des Kalkes). — K. H. Mertens, Pharm. Centralhalle 1893, p. 273 (Chlorkalcium wirkt auf Schwefelblei lösend und stört daher die Bleibestimmung). — Ottok. Kukula, W. m. W. 1894, p. 199. — L. Vaudin, Compt. rend. **121**, 1895, p. 362 (Wanderung des Kalciumphosphats in den Pflanzen). — J. Loeb, Pflüg. Arch. Bd. **80**, 1900, p. 229. — Osc. Loew, Landw. Jb. 1903, p. 515. — G. Gabritschewski, Bakt. Cbl. **32**, 1902, Nr. 4 (oxals. Kalk ist für Bakterien nicht unschädlich). — Ed. Frhr. v. Vietinghoff-Scheel, Arch. intern. Ph. 8, 1901, p. 225 (Rolle d. Kalksalze bei d. Blutgerinnung, Chymosingerinnung etc.). — O. Langendorff & Wern. Hueck, Pflüg. Arch. Bd. **96**, 1903, p. 473. — Just. Hoff, Einige Versuche über die Anwendung kalkhaltiger Salzlösungen zur Infusion. Diss. Rostock 1904. — A. S. Loevenhart, Z. f. physiol. Ch. Bd. **41**, 1904, p. 178 (Beziehung der Kalksalze zur Labgerinnung).

Rachitis. Senator, Rachitis, in Ziemssen, Handb. d. spez. Path. u. Ther. Bd. **13**, Abt. 1. — Rehn, Rachitis, in Gerhardts Handb. d. Kinderkrhtn. Bd. **3**, Abt. 1. — Vierordt, Rachitis und Osteomalacie. Wien 1896. — Sterling, Arch. f. Kinderheilk. Bd. **20**. — A. Baginsky & L. Bernhard, Eulenburgs Realenc. Bd. **20**, 1899, p. 143. In den angeführten Sammelschriften finden sich auch die uns hier interessierenden Arbeiten über Kalkentziehung berücksichtigt.

11. Die Magnesiumverbindungen.

Obwohl die Chemie das Magnesium nicht mehr zur Gruppe der alkalischen Erden rechnet, möchte ich es doch als Anhang an die Kalkverbindungen abhandeln, da es im Organismus zum Kalk in nächster Beziehung steht. Das freie Magnesium ist im Organismus resorbierbar, denn bei Versuchstieren, denen Cernezzi ein Stück Magnesiumfaden durch die Niere gezogen hatte, wurde binnen weniger Stunden der Faden merkbar angegriffen und die Magnesiasalze des Harns demgemäss gesteigert. Allmählich wurde der Faden völlig aufgelöst. Das Magnesiumoxyd, MgO, in der Apotheke als Magnesia usta, beim Volke als Bittererde oder Talkerde bezeichnet, entspricht dem Aetzkalk, wirkt aber nur sehr schwach ätzend. Falls schwach geglüht, verbindet sich das Magnesiumoxyd mit Wasser zu Magnesiumhydroxyd, $Mg(OH)_2$, welches für uns als Antidot bei Säurevergiftungen von Interesse ist. Die arzneilich recht beliebte, früher als Magnesia alba, jetzt als Magnesium carbonicum bezeichnete Verbindung ist ein Doppelsalz des Hydroxydes und des Karbonates und hat meist die Formel $4MgCO_3 + Mg(OH)_2 + 4H_2O$. Zu lang fortgesetzter Gebrauch sowohl der gebrannten als der kohlensauren Magnesia kann zu Darm-

steinbildung Anlass geben und auf diese Weise mechanisch störend wirken; echte Giftwirkung besitzt jedoch den bisherigen ärztlichen Erfahrungen zufolge keines der genannten Präparate. Das in den Bitterwässern enthaltene, aber auch in Pulverform oft als Abführmittel verschriebene Magnesium sulfuricum, $MgSO_4 + 7H_2O$, wird bei uns als Bittersalz, in England auch als Epsomsalz bezeichnet. Durch Erhitzen entsteht daraus das Magnesium sulfuricum siccum, $MgSO_4 + 2H_2O$. Namentlich das letztere macht, in Pulverform in grossen Dosen eingenommen, leicht Reizung entzündlicher Art im Magendarmkanal, die pharmakologisch lediglich als Salzwirkung aufzufassen ist. Das Volk wendet derartige grosse Dosen gelegentlich als Abortivmittel an. So berichtet Lang, dass eine 45jährige Frau zu diesem Zwecke 4 Unzen Epsomsalz, in warmem Wasser gelöst, nahm. Nach 1 Stunde empfand sie brennende Schmerzen im Magen und Darm, war sehr kraftlos und hatte Atemnot. Ein Brechmittel wirkte nicht, vielmehr erfolgte 1¼ Stunde nach dem Einnehmen Kollaps und Tod unter Pupillenerweiterung und leichten Zuckungen der Gesichtsmuskeln. Sektion wurde nicht vorgenommen. Vergl. S. 24. Bei mässigen innerlichen Dosen wird von den Magnesiumsalzen nach Duhmberg und nach Körber (unter Buchheim) die Magnesia fast quantitativ mit dem Kote entleert, also überhaupt nur in ganz geringer Menge resorbiert. Bei Einspritzung ins Blut wirken nach Recke (unter Marmé) und Clessin (unter Kunkel) Dosen von 0,3—0,5 g Magnesiumsulfat pro kg Hund oder Kaninchen tödlich unter Schwächung der anfangs gesteigerten Herzaktion, aufsteigender Lähmung der Glieder und schliesslicher Lähmung der Atmung. Subkutaninjektionen wirken analog, aber schwächer. Bei der Sektion fand Recke Blutaustritte unter die Lungenpleura; das Herz war schlaff und mit flüssigem Blute gefüllt. Ich halte die von Wade empfohlene subkutane Applikation von Magnesiumsalzen beim Menschen als Abführmittel nicht nur für falsch, sondern auch für nicht ungefährlich. Das isolierte Froschherz verhält sich gegen Chlormagnesium ähnlich wie gegen Chlorkalcium. Isolierte Froschmuskeln werden durch Chlormagnesium in ihrer Leistung sehr geschwächt.

Nachw. Magnesiumsalze gehören zu den normalen Bestandteilen des menschlichen und tierischen Körpers. Im normalen Harn des Menschen finden sich täglich etwa 1 g Erdphosphate, von denen zwei Drittel aus Magnesiumphosphat und nur ein Drittel aus Kalciumphosphat besteht (Bottazzi). Ebenso sind im Kot auch bei magnesiafreier Nahrung Magnesiumphosphate enthalten. Nach Friedr. Müllers Untersuchung am Hund wird die Hauptmenge des Kalks (auch des resorbierten) durch den Darmkanal, die Hauptmenge der Magnesia (und der Phosphorsäure) der Nahrung aber durch den Harn ausgeschieden. Tripelphosphatkrystalle aus Ammoniummagnesiumphosphat (siehe S. 48) sind im Harn nur, wenn er abnormerweise alkalisch geworden ist, im Kot aber auch normalerweise enthalten. Von den Organen enthalten die Knochen und die Muskeln stets Magnesiumverbindungen. Die Asche des Muskelfleisches unserer Schlachttiere enthält nach E. Wolff im Durchschnitt mehr Magnesia als Kalk (3,23% : 2,42%); beim Kalbe gilt dies selbst für die Sehnen (0,060% : 0,048%). Dass im Gegensatz zu der Unlöslichkeit des Kalciumoxalates das Magnesiumoxalat wasserlöslich ist, hat hohe praktische Bedeutung und wurde deshalb schon S. 83 erwähnt. Der Nachw. der Magnesiumverbindungen stützt sich auf folgende Thatsachen: 1. Die mit Kobaltosalzlösung befeuchteten und dann auf Kohle erhitzten Mg-Verb. färben sich fleischrot. 2. Von den anderen Erdalkaliverb. unterscheiden sie sich scharf durch die Löslichkeit des Mg-Sulfates, sowie durch ihr eigentümliches gleich

zu besprechendes Verhalten zu NH_4-Salzen. 3. Die Neigung der Mg-Verb., mit NH_4-Salzen lösliche Doppelverbindungen zu bilden, bewirkt, dass sie bei Anwesenheit einer genügenden Menge eines NH_4-Salzes weder durch die Karbonate noch durch die Hydroxyde der Alkalien, noch durch NH_3 sich fällen lassen. 4. Bei Zusatz einer Mischung von Natriumphosphat und Ammoniak entsteht jedoch auch bei Gegenwart von NH_4-Salzen eine weisse krystallinische Fällung von Ammoniummagnesiumphosphat, $(NH_4)MgPO_4 + 6H_2O$, dem am schwersten löslichen Salze des Magnesiums, welches wir als Tripelphosphat oben schon erwähnten. 5. Bei Abwesenheit von Ammoniakverb. und von freien Säuren kann man Mg-Verb. durch Natriumkarbonat fällen. Die Fällung ist nur durch Kochen der Mischung vollständig zu erhalten. Der bei gewöhnlicher Temp. dargestellte Niederschlag ist eine weisse Gallerte und besteht aus der oben erwähnten basisch kohlensauren Magnesia. Saure kohlensaure Alkalien wirken auf Mg-Salze gar nicht fällend ein. Kohlensaures Ammoniak wirkt auf sie nur teilweise fällend und bei Gegenwart von Chlorammonium noch weniger und erst sehr spät.

Lit. O. C. Duhmberg, De effectu Magnesiae sulfuricae. Diss. Dorpat 1856. — B. Körber, Beiträge zur Kenntnis des Uebergangs der Kalk- u. Magnesiasalze ins Blut. Diss. Dorpat 1861. — L. Mickwitz, Vergl. Unters. über die phys. Wirk. der Salze der Alkalien und alkal. Erden. Mit 2 Kurventafeln. Diss. Dorpat 1874. — Laffont, Gaz. méd. de Paris 1879, Nr. 44, p. 566. — J. H. Recke, Exp. Beitr. zur Kenntnis der Wirk. der Magnesia sulfurica. Diss. Göttingen 1881. — Friedr. Müller, Z. f. Biol. Bd. **20**, 1884, p. 327. — R. Hindorf, Chem. Cbl. 1888, p. 638 (Chlormagnesium wirkt in kleinen Dosen auf keimende Samen günstig). — Osc. Loew, Landwirtschaftl. Versuchst. **41**, 1892, p. 467 (grössere Mengen von Mg-Salzen wirken auf Pflanzen sehr schädlich. So erklärt sich die schädliche Wirkung des Kainits als Düngemittel, denn er enthält 14% Magnesiumsulfat und 12% Chlormagnesium). — O. Clessin, Ueber die giftige Wirk. der Mg-Salze. Diss. Würzburg 1891. — W. Lang, Lancet 1891, 5 nov. — Ch. Richet, Compt. rend. 1892, p. 1494 u. 1893, p. 673 (Wirk. auf die Milchsäuregärung). — J. Percy Wade, Med. and surg. Reporter 1894, Nr. 4. — Aloy & Bardier, Arch. internat. Ph. **10**, 1902, p. 399 (Wirkung auf die Milchsäuregärung). — P. Bruch, Landwirtschaftl. Jb. **30**, Ergänzb. **3**, 1903, p. 127 u. **32**, 1903, p. 517 (Mg-Salze sind ungiftig für Pflanzen). — W. Benecke, Bot.-Ztg. 1903, p. 88 (Mg-Salze sind ungiftig für Pflanzen). — Osc. Loew, Landwirtschaftl. Jb. Bd. **32**, 1903, p. 517 (Mg-Salze sind doch giftig für Pflanzen). — Cernezzi, Riforma med. 1904, Nr. 14. — J. König, Chemie der menschl. Nahrungs- und Genussmittel, IV. Aufl., Bd. **2** (Berlin 1904), p. 424.

12. Die Strontiumverbindungen.

Aet. Bei der Rohrzuckerfabrikation giebt es ein Verfahren, wobei zur Reinigung statt Kalciumsaccharat aus kochendem Rohrzucker und Strontiumhydroxyd eines der drei Strontiumsaccharate vorübergehend gebildet wird. Dieses Verfahren ist unter dem Namen Strontianitverfahren allgemein bekannt, hat aber bisher zu keiner Vergiftung Anlass gegeben. In Frankreich benutzt man ferner Strontiumsalze zum Entgipsen des Weines, d. h. zur Entfernung der durch das Gipsen in die Weine gelangten Schwefelsäure. Diese Reaktion beruht auf der Bildung des in Wasser unlöslichen Strontiumsulfates, $SrSO_4$. Da naturgemäss bei diesem Verfahren ein gewisser Ueberschuss eines löslichen Strontiumsalzes zugesetzt werden muss, bleibt der Ueberschuss stets im Wein darin und wird mit getrunken. Die Gefahr, dadurch krank zu werden, ist aber offenbar nicht gross, denn die Lit. berichtet bis jetzt nichts von Verg. durch strontiumhaltigen Wein. Eine dritte hier zu berücksichtigende Aet. für Verg. durch Strontiumsalze bietet der namentlich in Frankreich jetzt sehr eingebürgerte Gebrauch grosser Dosen solcher Salze als Arzneimittel.

Bis 1885 hatten eigentlich nur die Homöopathen sich mit der arzneilichen Verwendung dieser Salze befasst. Erst die in diesem Jahre verfasste Schrift von Ismail Hassan (unter Vulpian) berichtete von sehr guten Erfolgen mit Strontium nitricum, und zwar bei Gelenkrheumatismus. Seitdem sind verschiedene Salze, namentlich aber das Strontium lacticum, bei Erkrankungen des Magendarmkanals, des Urogenitaltraktus, Rheumatismus, Epilepsie etc. in Mode gekommen. Aber auch dabei sind entweder keine üblen Folgen ernster Art vorgekommen oder wenigstens nicht veröffentlicht worden.

Sympt. Versuche über die Wirk. von Strontiumsalzen teils auf Tiere, teils auf Menschen liegen von Gmelin (1824), Orfila, Mickwitz (1874), Vulpian (1876), Heydenreich, Rabuteau, Laborde, Paul, Raudnitz, Weiske, Schedel und anderen vor. Nach Gmelin werden Dosen bis zu 7 g Strontiumchlorid von Kaninchen und Hunden ohne Schaden innerlich vertragen. Damit ist die relative Ungiftigkeit dieses Salzes eigentlich schon erwiesen. 15 g machten bei Kaninchen motorische Lähmung, der der Tod folgte. Bei der Sektion fanden sich Ekchymosen im Magen, wie sie bei Salzwirkung häufig sind. Mickwitz fand, dass die Intensität der Giftwirkung der Alkalien und alkalischen Erden bei Injektion ins Blut von Säugetieren bezw. unter die Haut von Fröschen in folgender Reihenfolge abnimmt: Baryt, Kali, Magnesia, Kalk, Strontian, Natron. Auch nach den vergleichenden Versuchen späterer Autoren steht das Strontium in Bezug auf Ungiftigkeit neben Natrium. Laborde hat dies durch innerliche, subkutane und intravenöse Versuche für den Hund ebenfalls bestätigen können. Bei grösseren Dosen wird der Blutdruck und die Harnsekretion gesteigert, indem sich dann eine gewisse qualitative Aehnlichkeit mit dem viel giftigeren Baryum erkennen lässt. Auch am Froschherzen lässt sich diese Aehnlichkeit darthun. Die Resorption nicht toxischer Dosen von Chlorstrontium wurde von Raudnitz am Hunde eingehend geprüft. Aus dem Magen wurden 16%, aus dem Duodenum 86% des eingeführten Salzes resorbiert. Die Hauptaufsaugung fand sowohl für gelöste Kalcium- als Strontiumsalze im Anfangsteile des Duodenums statt. Zu ärztlichen Zwecken wird das Strontium lacticum als das am besten verträgliche empfohlen. Die Ausscheidung der Strontiumsalze erfolgt selbst nach subkutaner Einspritzung (nach Versuchen von Wood am Hund) zu 90% durch den Darm und nur zu 10% durch die Niere. Um so auffallender ist es, dass unsere Salze diuretisch wirken. Eine Ablagerung in den Knochen statt der normalen Kalciumsalze findet nach Weiske und Cremer bei Kaninchen und Hunden nicht statt; die gegenteiligen Angaben von Laborde, König, Haselhoff sollen nach Weiske unrichtig sein. Füttert man wachsende Tiere statt mit Kalk mit Strontiansalzen, so treten in den Knochen nicht nur diejenigen Störungen auf, welche die Kalkentziehung bedingt, sondern noch andere, für das Strontium charakteristische; eine Strontiumablagerung statt der von Kalk erfolgt aber nicht. In Pflanzen können Strontiumsalze neben Kalciumsalzen als relativ unschädliche Fremdkörper übergehen. Ein Ersatz des Kalkes in der Pflanze durch Strontian, wie Bruch ihn für Wurzeln als möglich angegeben hat, ist nach Susuki & Loew unmöglich. Bei der Fibringerinnung und

Kaseingerinnung können die Kalksalze nach Arthus & Pagès, sowie nach Vietinghoff-Scheel bis zum gewissen Grade durch Strontiumsalze ersetzt werden.

Nachw. 1. Strontiumsalze färben nichtleuchtende Flammen karminrot, woher sie in der Feuerwerkerei zu Rotfeuer verwendet werden. Im Spektrum dieser Flammen tritt namentlich eine orangefarbene und eine blaue Linie hervor. 2. Schwefelsäure fällt selbst aus relativ verdünnten Lösungen weisses, feinkrystallinisches Strontiumsulfat. — Ueber die Abtrennung des Strontiums von Baryum und von Kalcium muss auf Fresenius und auf Robin verwiesen werden.

Lit. L. Mickwitz, Vergl. Unters. über die Wirk. der Salze der Alkalien und der alkal. Erden. Diss. Dorpat 1874. — Ch. Richet, Compt. rend. **93**, 1881, p. 649 u. **94**, 1882, p. 742 u. 1055. — Th. v. Heydenreich, Chir. Cbl. 1884, p. 422 (Ref. über die Wirk. auf die Knochen). — J. V. Laborde, Compt. rend. de la soc. de Biol. 1890, p. 37; Tribune méd. 17 juill. 1890 u. 30 juill. 1891, p. 493; Semaine méd. 1891, p. 279 u. 480. — G. Sée, Ebenda p. 435. — Dujardin-Beaumetz, Ebenda p. 444 u. 460. — C. Paul, Ebenda p. 460. — E. Egasse, Bull. gén. de thér. 1891, nov. — Arthus & Pagès, Siehe das Citat auf S. 232. — P. Binet, Revue de la Suisse rom. **12**, 1892, p. 523 u. 588; Compt. rend. **115**, 1892, p. 251 (die Salze des Kalcium, Strontium u. Baryum machen beim Frosch syst. Herzstillstand). — Haselhoff, Landw. Jb. Bd. **22**, 1892, p. 851. — R. W. Raudnitz, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 347. — R. Fresenius, Z. f. anal. Ch. Bd. **32**, 1893, p. 189 (Trennung des Strontians vom Kalk). — H. Weiske, Landw. Jb. Bd. **23**, 1893, p. 119; Z. f. Biol. Bd. **31**, 1894, p. 421. — H. C. Wood, Brit. med. Journ. 1895, **1**, p. 14 (er empfiehlt das Salicylat). — Gabr. Klimowsky, Ueber die Giftigkeit der Strontiumverbindungen. Diss. Würzburg 1897. — v. Vietinghoff-Scheel, Arch. internat. Ph. **8**, 1901, p. 255. — Aloy & Bardier, Ebenda **10**, 1902, p. 399 (Einwirkung auf Milchsäureferment). — Luc. Robin, Compt. rend. **137**, 1903, p. 258; Chem. Cbl. 1903, II, p. 685 (Trennung der alkal. Erden). — Osc. Loew, Landw. Jb. Bd. **32**, 1903, p. 509. — Schedel, noch ungedruckt.

13. Die Baryumverbindungen.

Aet. und **Stat.** Intoxikationen durch Aetzbaryt, BaO, und durch Baryumhydroxyd, $Ba(OH)_2$, sowie durch seine als Barytwasser bezeichnete wässerige Lösung sind bisher nicht veröffentlicht, wohl aber solche durch Baryum sulfuratum, Schwefelbaryum, BaS, welches unter den Namen Böttchers Depilatorium, Thompsons Haarmittel, Poudre épilatoire etc. in den Handel kommt und ebenfalls ätzend wirkt. Von den sämtlich giftigen übrigen Baryumverbindungen macht, da sie nicht alkalisch reagieren, bei gehöriger Verdünnung keine einzige Aetzung. Zu nennen ist vor allen das Chlorbaryum, $BaCl_2 + 2H_2O$, Baryum chloratum, früher als Baryta muriatica oder Terra ponderosa salita bezeichnet. Es hat seit kurzem wieder Eingang in das Arzneibuch gefunden. Dabei ist aber die für den Wiedergebrauch unbedingt notwendige Beifügung der alten Maximaldose (0,12) leider unterblieben. Weiter nenne ich von seit alters üblichen Präparaten den kohlensauren Baryt, $BaCO_3$, welcher als Witherit in der Natur vorkommt und ein beliebtes Gift für Mäuse bildet, den salpetersauren Baryt, $Ba(NO_3)_2$, der zur Darstellung des Grünfeuers und des Casseler Grüns vielfach benutzt wird, endlich den schwefelsauren Baryt, $BaSO_4$, der zur Darstellung weisser Farben, wie Permanentweiss oder Blanc fix, und unerlaubterweise zu vielen anderen Zwecken, wie Verfälschung des Bleiweisses, des Mehls etc. benutzt wird. Er findet sich in der Natur als Schwerspat. Die Unlöslich-

keit des Baryumsulfats bedingt seine relative Ungiftigkeit. Da im Darmkanal aber durch Reduktion und Einwirkung organischer Stoffe doch eine teilweise Lösung eintreten könnte, müssen wir auch dieses Präparat als verdächtiges bezeichnen und lieber aus Nahrungs- und Genussmitteln ausschliessen. Die grösste Gefahr, Massenvergiftungen durch Baryt zu bekommen, trat Ende der 80er Jahre ein, wo man die Reinigung des Rohrzuckers statt mit Kalk oder Strontian mittels Baryt auszuführen anfing und beim Publikum für diese Methode Stimmung zu machen suchte. So äusserte sich beispielsweise ein so angesehenes Blatt wie die Magdeburger Zeitung in ihrer Nummer vom 4. November 1887 folgendermassen: „Bekannte Thatsache ist, dass die meisten Raffinerien seit Jahren ohne Bedenken Chlorbaryum zur Reinigung der Zuckersäfte verwendet haben oder noch verwenden. — Warum sollte eine Arbeitsweise mit kohlensaurem Baryt resp. Barythydrat, wie sie in einigen französischen Fabriken (in Nesle, Ham etc.) und neuerdings in Neustadt-Magdeburg eingeführt worden ist, beanstandet werden?“ Ja auch Versuchsreihen über die Ungiftigkeit des Baryumsaccharats für Hunde (Frerichs) sind veröffentlicht worden. Trotzdem wurde der Magdeburger Fabrik behördlicherseits die Benutzung des Barytverfahrens verboten und seit Saillards vernichtender Kritik (1895) hat auch in anderen Ländern dieses Verfahren für immer sein Ende erreicht. Bei der grossen Giftigkeit aller löslichen Baryumverbindungen hätte der Melassesirup einer einzigen nach dem Barytverfahren arbeitenden Fabrik hingereicht, um Massenvergiftungen zu machen. Mitte der 90er Jahre kamen in Burtscheid Verwechslungen von Natrium bicarbonicum mit Baryum carbonicum vor, infolge deren 2 Menschen starben. Ein dritter Fall der 90er Jahre, welcher letal verlief, kam durch Chlorbaryum zu stande. In den früheren Fällen handelte es sich teils um Verwechslung, teils um fahrlässige Vermischung mit Nahrungsmitteln, teils um zu hohe medizinale Dosen, teils um Selbstmord. Eine Aufzählung der genauer beschriebenen Fälle habe ich durch Bary, Koppel und Schedel geben lassen. Die Gesamtzahl der bis jetzt medizinisch bekannt gewordenen Fälle von Ba-Vergiftungen beträgt etwa 30. Betreffs Verunreinigung von Apothekenmitteln durch Baryt führe ich an, dass Güttlich 1889 im Handel ein barythaltiges Bromkalium fand. Naylor & Caplin wiesen nach, dass die Asche von vier Handelssorten von Evonymin fast ganz aus Baryumkarbonat bestand. Endlich wurde in meinem Institute nachgewiesen, dass ein käufliches Sperminpräparat ebenfalls eine fast nur aus Baryumkarbonat bestehende Asche lieferte.

Die **Dos. let.** betrug in einem von Husemann beschriebenen Falle 5 Pulver zu je 2,0, also 10,0 g Chlorbaryum, und in einem von Stern beschriebenen Falle 8,6 g desselben Präparates. Schuchardt berichtet, dass auch 3 g schon tödlich gewirkt haben. Ich bin mit Schedel der Meinung, dass vielleicht sogar noch weniger, also etwa 2 g, unter Umständen schon tödlich wirken können. Die Dosis toxica ist 0,2 g; wenigstens sah Ferguson nach fortgesetztem Gebrauch dieser Dose bedenkliche Zufälle eintreten. Wenn Neumann angiebt, dass er Dosen von 0,1—0,8 g ohne Schaden genommen habe, so müssen Schedel und ich der Verallgemeinerung dieser Behauptung durchaus

widersprechen. Bei sulfatreicher Kost wird allerdings ein so grosser Teil des eingegebenen Mittels von vornherein unlöslich gemacht, dass erst relativ hohe Dosen wirken. So erklären sich vielleicht die hohen von Neumann vertragenen Dosen und die alte Angabe von Lisfranc, dass in südlichen Ländern viel grössere Dosen unseres Mittels vertragen werden als in nördlichen.

Wirk. Lokale Reizwirkungen machen nur Aetzbaryt, Baryumhydroxyd, Barytwasser, Baryumsulfid und konzentriertere Lösungen der neutralen Salze des Baryums. Resorptive Wirkungen recht verschiedener Art kommen dagegen allen löslichen Baryumsalzen zu. Dieselben betreffen das Zirkulationssystem (Herz und Gefässe), den Magendarmkanal (auch bei subkutaner Einspritzung), das Centralnervensystem (pikrotoxinartige Reizung, dann Lähmung) und die Muskulatur (Lähmung). Die Ausscheidung erfolgt durch die Speicheldrüsen, Darmdrüsen und in recht geringer Menge durch den Harn.

Sympt. Man hat sieben Gruppen von Erscheinungen zu unterscheiden.

1. Lokale, bestehend in Ekel, Nausea, Speichelfluss, Erbrechen und Leibschmerzen. An diese Gruppe schliesst sich die folgende so eng an, dass man sie kaum davon trennen kann.

2. Reizung der den Darmkanal bewegenden Apparate und zwar sowohl der nervösen (Auerbachscher und Meissnerscher Plexus) als bei grossen Dosen auch der muskulären. Dadurch kommt es zu neuem Erbrechen, sehr schmerzhaften Koliken und heftigen Durchfällen. Alle diese Erscheinungen lassen sich bei Tieren auch nach subkutaner Applikation von Chlorbaryum hervorrufen, sind also nicht etwa nur durch Lokalwirkung bedingt. Atropin hebt die nervösen Reizwirkungen auf, aber nicht die muskulären (Bary).

3. Reizung der Hirnkrampfcentren, welche zu heftigen Krämpfen führen, aber durch Umschlagen der Reizung in Lähmung auch fehlen kann. In der That wurden etwa bei der Hälfte der vergifteten Menschen Konvulsionen, bei den anderen aber Paresen oder Lähmungen konstatiert. Die in einem Falle beobachtete Manie dürfte auf Reizung psychomotorischer Centren zu beziehen sein. Rabuteau bestreitet mit Unrecht, dass dem Baryt überhaupt irgend welche Nervenwirkung zukomme.

4. Schwächung resp. Störung der Kontraktions- und Wiedererschlaffungsfähigkeit der Muskelsubstanz, so dass die Gastroknemii von Fröschen in gewissem Stadium der Verg. eine veratrinartige Zuckungskurve liefern, wenn man sie nach der in Bd. I, S. 168 bis 169 angegebenen Weise prüft. Bei Menschen äussert sich diese Wirkung in grosser motorischer Schwäche. Vielleicht erklärt sich die Muskelwirkung durch die von Schedel nachgewiesene Einlagerung von Baryt.

5. Digitalinartige Beeinflussung des Herzens und der Gefässe, sich aussprechend in enormer Pulsverlangsamung, Präkordialangst, starkem Herzklopfen, welches nicht nur der Pat. empfindet, sondern auch der Arzt fühlt und hört. Die Arterien sind drahtartig hart, nicht zusammendrückbar; der Blutdruck ist auffallend gesteigert. Diese Symptome, zu denen wohl auch Schwindel, Ohren-

klingen, Sehstörungen etc. gerechnet werden müssen, sind vom vasomotorischen Centrum unabhängig und kommen daher auch noch am überlebenden Herzen und an überlebenden Organen zu stande. Die Gefässe älterer Personen halten diesen enormen Druck nur kurze Zeit aus, und so kommt es durch Ruptur zu Blutaustritten in die verschiedensten Organe, z. B. in die Lungen, in die Magenwandungen (Sommer) etc. Bei Fröschen bleibt das Herz in Systole stehen. Ich verweise betreffs der Symptome dieser Gruppe auf das weiter hinten in diesem Buche folgende Kapitel über Digitalisgifte, sowie auf die in Bd. I, S. 171 gemachten Angaben.

6. Bis jetzt ungenügend erklärt, aber bei Menschen mehrfach beobachtet sind katarrhalische Affektionen der Conjunctiva und der Schleimhaut des Respirationstraktus, namentlich der Nase.

7. Bildung unlöslicher Barytsalze (Phosphat, Sulfat, Karbonat) im Blute und den ausscheidenden Drüsen nach Onsum. Bei Menschen noch nicht sicher nachgewiesen. Vielleicht ist die mehrfach beobachtete Schwellung der Speicheldrüsen darauf zu beziehen. Das Karbonat fällt, wenn überschüssige Kohlensäure vorhanden ist, nur mangelhaft aus.

Diagn. Unsere Verg. ähnelt der durch Blei hinsichtlich der Koliken und der Pulsverlangsamung, unterscheidet sich aber von ihr durch Erbrechen und namentlich durch Durchfall. Diese Kombination von Symptomen lässt sofort an Baryt denken. Die Untersuchung des Erbrochenen, des Kotes und Harnes sichert unter Umständen die Diagnose.

Progn. Falls sofort ärztliche Hilfe geholt wird, ist sie heutzutage günstig, selbst wenn eine überletale Dose genommen ist.

Ther. Die Aerzte früherer Jahrzehnte haben bei Pat. mit Medizinalverg. durch Chlorbaryum immer reichliche Mengen von Eiweisswasser gegeben und behaupten, dass die unangenehmen Magendarmsymptome danach stets schnell nachgelassen haben. Wir werden gegen die Koliken und die Pulsverlangsamung sofort Atropin (1 mg pro dosi) selbst mehrmals subkutan einspritzen, bis der Speichelfluss aufhört, der Puls schnell und weich wird und die Koliken nachlassen. Den Magen hat man zu entleeren und mit Glaubersalzlösung (10 g im Liter) auszuwaschen, bis dabei kein Baryumsulfat mehr abgeht. Auch Klysmata damit sind im Laufe des ersten Tages von Nutzen. Etwaige Durchfälle bilden keine Gegenanzeigen. Ist die Reaktion des Mageninhaltes alkalisch, so lässt man Schwefelsäurelimonade (1 : 200) trinken. Man bringe den Pat. in ein gut vorgewärmtes Bett und sorge, dass er zu schwitzen anfängt. Bei Krampfanfällen ist zu chloroformieren oder Chloralhydrat zu geben.

Verl. Falls keine Behandlung eingeleitet wird, erfolgt bei genügender Dose binnen 3 Tagen der Tod. Ist dagegen ein Teil des Giftes entfernt, so folgt ein oft Wochen dauerndes Stadium von Schwäche des ganzen Körpers und Reizbarkeit des Magendarmkanals. Gegen die Schwäche ist Elektrisieren und Massage zu empfehlen. Falls Ruptur eines Hirngefässes eingetreten ist, kann natürlich dadurch eine neue Krankheit bedingt werden (Taubheit, Sehstörungen, halbseitige Lähmung).

Sekt. Im Munde Schwellung der Speicheldrüsen. Magen und Darm gerötet; Magen nur selten angeätzt. Ein Fall von Magenperforation wird mit Recht von Schuchardt angezweifelt. Multiple Ekchymosen im ganzen Darmkanale. Blutüberfüllung des Herzens und der Lungen. In beiden Organen Ekchymosen. Auch sonst noch hie und da Blutaustritte, so z. B. in der Harnblase. Im Gehirn kann Blutüberfüllung der Meningen und des Gehirns selbst angetroffen werden. Die von Onsum bei Tierversuchen gefundenen Gefässverstopfungen durch unlösliche Barytsalze wurden an Menschen bisher nicht nachgewiesen. Es unterliegt zwar keinem Zweifel, dass sich unlösliche Salze bei Tieren und Menschen bilden, aber dieselben scheiden sich intra vitam in so feinkörniger Form ab, dass sie keine Störungen veranlassen (post mortem werden sie grobkörniger). Sonst würde ja auch die Behandlung mit Sulfaten mehr schaden als nützen. Neumann injizierte sogar frisch gefälltes Baryumsulfat in die Venen von Kaninchen, ohne den Tieren zu schaden. Die unlöslichen Salzpartikelchen lagerten sich in Leber, Milz, Nieren, Knochenmark, Nebennieren, Thymus und Gehirn ab. In der Niere fand Bary bei Tieren nach grossen Dosen Ablagerung körniger Massen in den Harnkanälchen, welche in Säuren und Alkalien unlöslich waren und also wohl Baryumsulfat sein konnten. Bei Menschen hat man bisher darauf nicht geachtet.

Nachw. Nach Zerstörung der organischen Massen mittels der Methode von Fresenius & Babo oder mittels Veraschung wird das Baryum entweder als Sulfat gewonnen oder es wird im Laufe der Analyse durch Ammoniumoxalat niedergeschlagen. Im ersteren Falle schmilzt man es mit Soda und Pottasche, zieht mit Wasser aus und löst das zurückbleibende Baryumkarbonat bezw. das durch Ammoniumoxalat gefällte Baryumoxalat in Salzsäure und stellt mit der Lösung folgende Reaktionen an: 1. verd. Schwefelsäure giebt weissen Niederschlag von Baryumsulfat; 2. Gipslösung giebt dasselbe; 3. Kaliumchromat giebt einen gelben Niederschlag, wenig löslich in Wasser und in verd. Essigsäure, löslich aber in HCl und in HNO_3; NH_3 schlägt ihn aus diesen Lösungen wieder nieder; 4. Kieselfluorwasserstoffsäure giebt einen krystall. weissen Niederschlag; 5. Flammenfärbung grün; das Spektroskop zeigt neben anderen Linien zwei grüne sehr deutliche, welche nahe den Fraunhoferschen Linien E und b liegen. Schwerflüchtige Baryumverbindungen wie das Sulfat muss man vor dieser Prüfung zunächst im oberen Teile der Reduktionsflamme erhitzen und dann mit Salzsäure befeuchten, um die Bildung von leicht verdampfbarem Baryumchlorid zu ermöglichen. Der mikrochemische Nachweis des Baryums in anorganischen Gemischen gründet sich nach Haushofer darauf, dass Baryumsulfat sich in siedender Schwefelsäure löst und beim Abkühlen in rektangulären Tafeln abscheidet. — Zur quantitativen Bestimmung wird das Baryum gewöhnlich als Sulfat aus kochend heisser verdünnter Lösung abgeschieden. Zitronensaure Salze der Alkalien hindern die quantitative Abscheidung. — Von den Organen des tierischen Körpers enthielten nach chronischer Verg. bei Versuchen von Linossier an Kaninchen Lunge, Muskeln und Herz nur Spuren von Baryt, Leber, Niere, Hirn, Rückenmark etwas mehr und die Knochen am meisten, nämlich 0,056% der Asche. In den Knochen fand es auch Schedel. Im Harn wurde es bei kleinen Dosen nicht gefunden (R. Boehm, Fr. A. Hoffmann, Schedel), bei grösseren (Neumann) aber wohl, und zwar bei Menschen und Tieren. Santi konnte nachweisen, dass unter allen Umständen ein kleiner Teil des Giftes durch den Harn ausgeschieden wird. Bei subkutaner Einführung haben Funaro und Schedel die Ausscheidung durch die Darmschleimhaut erwiesen.

Lit. Joh. Aug. Schmidt, Baryti muriatici historia medica. Thorn 1794. J. H. Goubert, Essai sur le muriate de baryte. Strasbourg 1805. — Dürr, Hufelands Journ. Bd. 9, 1800, p. 184. — Bertrand, Recueil périod. de la soc. de Med. tome **26**, 1806, p. 22. — Brodie, Philosoph. Transact. vol. **102**, 1812, p. 205. — Hufeland, Ueber die Natur, Kenntnis und Heilart der Skrophelkrankheit. Berlin

1819. — Chr. Gtlb. Gmelin, Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians, Chroms, Molybdäns, Wolframs, Tellurs etc. Tübingen 1824. — Lisfranc, Gaz. méd. de Paris tome 4, 1836, p. 215. — J. Blake, Arch. gén. de Méd. 6, 1840, p. 289; Edinb. med. Journ. 1841, p. 114. — Onsum, Virch. Arch. Bd. 28, 1863, p. 233 (unter Hoppe-Seyler). — M. Cyon, Arch. An. u. Phys. 1866, p. 196. — M. Fuchs, Virch. Jbt. 1870, I, p. 514 (Verg. mehrerer Kühe durch Chlorbaryum; das Fleisch wirkte nicht giftig). — J. Blake, Journ. of Anat. and Physiol. [2 ser.] vol. 5, 1874, p. 242. — L. Mickwitz, Vergleichende Unters. über die Wirk. d. Salze der Alkalien u. alkal. Erden. Diss. Dorpat 1874. — R. Böhm, Arch. exp. P. Bd. 3, 1875, p. 216. — Th. Husemann, Ibid. Bd. 8, 1878, p. 117 u. Bd. 9, 1878, p. 446. — Seidel, Vjschr. f. ger. M. 1880 (Selbstmord durch Baryumkarbonat). — Eschricht, Schm. Jb. Bd. 192, 1881, p. 131 (Tod durch salpetersauren Baryt nach vorausgegangener Lähmung der willkürlichen Muskeln). — Courtin, Revue d'hyg. 4, 1882, p. 653 (Verg. durch Chlorbaryum). — S. Ringer & Sainsbury, Brit. med. Journ. 11 aug. 1883 u. Practit. 1883, p. 81. — L. Brunton & Cash, Transact. of the Roy. Soc. 1884, p. 222. — K. Haushofer, Chem. Ber. 18, 1885. Ref. p. 238. — J. Neumann, Pflüg. Arch. Bd. 36, 1885, p. 575 (unter Nasse). — Ant. Curci, Ann. di chim. e di farm. 1887, giugno, p. 354 (Baryumsalze machen beim Frosch Herzsystole). — Sydney Ringer, Journ. of Physiol. vol. 7, 1887, p. 291 (Wirk. auf die Muskulatur). — R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. 22, 1887, p. 77 (Wirk. auf die überlebenden Gefässe). — Scheibler, Chem.-Ztg. 1887, Nr. 94, p. 1463 (das Barytverfahren zur Zuckerreinigung ist verwerflich). — G. Linossier, Compt. rend. de la soc. de biol. 4, 1887, p. 122. — Alex. Bary, Beiträge zur Baryumwirkung. Diss. Dorpat 1888. — Schuchardt, bei Maschka, p. 170 (bei den beiden letzten Autoren die ges. ältere Lit.). — Güttlich, Apoth.-Ztg. 1889, p. 763 (barythaltiges Bromkalium). — W. Kniep, Ueber Trennungsmethoden des Baryums, Strontiums und Kalciums. Diss. Jena 1889. — W. A. H. Naylor & E. M. Caplin, Chem. Cbl. 1890, I, p. 441 (barythaltiges Evonymin). — Ferd. Sommer, Beitr. zur Kenntnis der Baryumverg. Diss. Würzburg 1890. — K. B. Lehmann, Methoden der prakt. Hygiene. Wiesbaden 1890 (enthält die auf Baryt bezüglichen gesetzl. Bestimmungen). — Ogier & Socquet, Ann. d'hyg. 25, 1891, p. 447 (Chlorbaryumverg.). — R. Fresenius, Z. f. anal. Chem. Bd. 30, 1891, p. 18, 452 u. 583. — M. Fileti, Gazz. chim. 21, 1891, p. 365 (Analyse der Baryumgruppe). — Heilborn, Ueber Veränderungen im Darm nach Verg. mit Arsen, Chlorbaryum, Phosphor. Diss. Würzburg 1891. — Ph. E. Browning, Chem. News 67, 1892, p. 45 (quantit. Trennung von Baryum u. Strontium durch Einw. von Amylalkohol auf die Bromide). — A. Pilliet & A. Malbec, Compt. rend. de la soc. de biol. 44, 1892, p. 957 (Nierenveränderungen durch Baryt). — Binet, Revue méd. de la Suisse rom. 12, 1892, p. 523 u. 587 (vergleichende Versuche mit alkal. Erden). — E. Felletar, Gyogyaszat 1892, Nr. 34 (3 Fälle von Verg. durch kohlens. Baryt). — Saillard, Journ. des fabric. de sucre 36, 1895, p. 20. — Fr. Mittelstaedt, Ueber chron. Baryumverg. u. die Einwirkung des Baryums auf die Hefegärung. Diss. Greifswald 1895. — Zwei Todesfälle durch kohlens. Baryt, Intern. pharmac. Generalanzeiger 1896, p. 312. — E. Stern, Z. f. Medizinalbeamte 1896, H. 13 (Chlorbaryumverg.). — Rud. Rosemann, Die Mineraltrinkquellen Deutschlands (Greifswald 1897), p. 160 (Tabelle von 38 barythaltigen Mineralquellen). — Vitali, Boll. Chim. Farm. 39, 1900, p. 629; Chem. Cbl. 1900, II, p. 994 (Nachw. von Baryt). — Henri Coupin, Chem. Cbl. 1900, I, p. 869 (vergl. Versuche an Pflanzen über die Giftigkeit von Baryum u. Strontium). — Ernest Dumesnil, Ann. de Chim. et de Phys. [7], 20, 1901, p. 125 (quantit. Trennung des Baryums vom Strontium u. Kalcium). — Luigi Santi, Gazz. chim. ital. 33, 1903, p. 202 (im Harn erscheint das Ba nur in unwägbaren Mengen). — H. Schedel, Beitr. zur Kenntnis der Wirk. des Chlorbaryums, besonders als Herzmittel. Mit einem Vorwort von R. Kobert. Stuttgart 1903 (mit einer farbigen Tafel). — T. G. Brodie & W. E. Dixon, Journ. of Phys. 30, 1904, Nr. 5—6, p. 476 (Wirk. des Baryums auf überlebende Gefässe). — Ed. v. Lippmann, Die Chemie der Zuckerarten (Braunschweig 1904), Bd. 2, p. 1324 (Baryumsaccharate mit Lit.). — P. Bruch, Chem. Cbl. 1903, I, p. 345 u. 1904, I, p. 297 (Baryumsalze sind für Pflanzen relativ ungiftig). — Osc. Loew, Ebenda 1904, I, p. 296 (Baryumsalze sind wohl giftig für Pflanzen). — E. Riegler, Z. f. anal. Ch. Bd. 43, 1904, p. 205 (gasometrische Bestimmungsmethode des Ca, Sr und Ba).

14. Die Radiumverbindungen.

Das Radium steht im chemischen System dem Baryum sehr nahe. Daher mag es hier kurze Erwähnung finden; zu einer eingehenden Besprechung der pharmakologischen Wirkungen der Radiumsalze ist die Zeit noch nicht gekommen.

Das Radium wurde von Herrn und Frau Curie in der Pechblende gefunden, welche bekanntlich auf Uran verarbeitet wird. Es ist in dieser jedoch in so geringen Mengen enthalten, dass eine ganze Tonne der uranfreien Rückstände der Pechblende verarbeitet werden musste, um 0,2 g desselben zu erhalten. Da die Radiumsalze fortwährend Strahlen materieller Art aussenden, sind sie im stande, pharmakologische Fernwirkungen auszuüben, auch ohne in den Organismus eingeführt zu werden. Diese Wirkungen sind entzündungserregende und ozonisierende. Radium vermag ferner Salze anderer Elemente ebenfalls radioaktiv zu machen. Auf der Haut von Menschen, welche mit Radium hantieren oder es nur in einem Gläschen in der Westentasche tragen, entwickeln sich geschwürige, schwer heilende Entzündungsprozesse (Giesel, Becquerel & Curie). Mäuse, über deren Glaskäfig 0,03 Radiumbromid angebracht war, gingen bei Versuchen von London nach 4—5 Tagen unter Lähmung des Centralnervensystems zu Grunde. Bei analogen Versuchen von Danysz bekamen die Mäuse auch noch Dermatitis und Alopecie. Das nach Monaten nachwachsende Haar war von weisser Farbe. Bei Versuchen von Heinecke magerten die bestrahlten Mäuse stark ab, bekamen Dermatitis und gingen unter Stupor zu Grunde. Wurde Meerschweinchen eine Kapsel mit Radium auf den Kopf gebunden, so kam es zunächst zu Verschorfung der unter der Kapsel befindlichen Haut und bei jugendlichen Tieren zu tiefgehenden hämorrhagischen Erweichungsherden im Gehirn gerade unter dem Radium. Daran starben die Tiere natürlich bald. Bohn zeigte, dass Larven von Kröten und Fröschen in Wasser, auf welchem ein Röhrchen mit Radium schwamm, sich mangelhaft entwickelten und zum Teil starben. Blut wird von Radiumstrahlen nach Henri & Mayer unter Methämoglobinbildung zersetzt, während Kohlenoxydhämoglobin unbeeinflusst zu bleiben scheint. Enzyme verlieren nach denselben Autoren durch die Strahlen ihre Wirksamkeit. In den von den Strahlen getroffenen Gefässen degeneriert namentlich die Intima. Bakterien werden von Radiumstrahlen abgetötet. Einspritzung von in Wasser gelösten Radiumsalzen dürfte schon bei Verwendung milligrammatischer Dosen selbst bei grösseren Tieren sehr giftig wirken und namentlich multiple Blutaustritte veranlassen. Da jedoch derartige Versuche zur Zeit noch nicht vorliegen, lässt sich nichts Bestimmtes aussagen.

Lit. Giesel, Chem. Ber. Jg. **33**, 1900, p. 3569. — H. Becquerel & P. Curie, Compt. rend. **132**, 1901, p. 1289. — J. Macintyre, Brit. med. Journ. 1903, Nr. 2241. — Dawson Turner, Ebenda. — H. Strebel, D. Med.-Ztg. 1903, Nr. 103. — E. S. London, B. kl. W. 1903, Nr. 23. — G. Holzknecht & G. Schwarz, M. m. W. 1903, Nr. 27. — Marckwald, D. Med.-Ztg. 1903, Nr. 56. — Exner & Holzknecht, M. m. W. 1903, Nr. 28. — Pfeiffer & Friedberger, B. kl. W. 1903, Nr. 28. — H. Heinecke, M. m. W. 1903, p. 2091. — Danysz, Compt. rend. **136**, 1903, 16 févr. — V. Henri & André Mayer, Compt. rend. **138**, 1904, p. 521. — W. Scholtz, D. m. W. 1904, p. 94. —

Mme. S. Curie, Untersuchungen über die radioaktiven Substanzen, übersetzt und mit Lit.-Ergänzungen versehen von W. Kaufmann. Braunschweig 1904 (mit weiterer Lit.). — H. H. Dixon & J. T. Wigham, The Dublin Journ of med. sc. 1904, march (Wirk. auf Mikroben). — E. G. Willcock, Journ. of Phy. **30**, 1904, p. 449 (Wirk. auf niedere Lebewesen).

IV. Die Gruppe des Arsens, Antimons und Phosphors.

Wenn wir auch die Meinung des Marburger Chemikers Fittica nicht teilen, welcher glaubt, Phosphor in Arsen und Antimon umwandeln zu können, und welcher den Phosphor als eine Stickstoffverbindung ansieht, so unterliegt es doch keinem Zweifel, dass pharmakologisch die Wirkungen des Arsens, Antimons und Phosphors zusammengehören und dass sie in Bezug auf den anatomischen Befund Beziehungen zur Ammoniakvergiftung bieten können.

1. Die Arsenikalien.

Stat. Kein Gift hat in der Geschichte so viel von sich reden gemacht als der Arsenik. Ich verweise auf die Angaben in Bd. I, S. 3—4, sowie, was Frankreich angeht, auf die eben erschienene Monographie von Funck-Brentano. Bis vor 40 Jahren war Arsenik fast das einzige Gift, dessen Benutzung zu Mordzwecken in allen Ländern relativ häufig vorkam. Einzelne Frauen betrieben fast gewerbsmässig den Arsenikmord. Von den in Deutschland in Betracht kommenden nenne ich die Gottfried, welche damit 32 Giftmorde ausgeübt hat. Wenn auch das letzte Jahrzehnt Berichte gebracht hat, dass in Ungarn das Umbringen der Ehemänner durch Arsenik noch jetzt vereinzelt vorkommt, so kann man doch behaupten, dass im ganzen der Arsenikgiftmord immer seltener wird. Dafür aber haben die unbeabsichtigten Vergiftungen durch Arsenik leider nicht ab-, sondern eher zugenommen; sind doch allein durch Nahrungs- und Genussmittel, welche mit Arsen verunreinigt waren, in den letzten 5 Jahren mehrere Tausende von Vergiftungen amtlich festgestellt worden.

Vork. Arsen findet sich gediegen in krystallinischen Massen namentlich als Scherbenkobalt und als Fliegenstein. Von Mineralien, welche Arsenverbindungen enthalten, nenne ich Arsenblüte, As_2O_3, Arseneisen, FeAs, Arsennickel, NiAs, Nickelglanz, NiSAs, Kobaltglanz, CoSAs, Arsenkies, FeSAs, Speiskobalt, $CoAs_2$, Realgar, As_2S_2, Auripigment, As_2S_3. Kleine Mengen finden sich in vielen Erzen, Kohlen, Schiefern, im Schwefel und in einzelnen Mineralquellen, wie Guberquelle, Levico, Roncegno, Spuren auch im Neuenahrer Sprudel. Für uns hier ganz besonders wichtig ist die Frage, ob auch normale Pflanzen, Tiere, ja selbst die Menschen arsenhaltig sind. Bekanntlich ist diese Frage von französischen Forschern, namentlich von Gautier und von Bertrand in den letzten Jahren bejaht worden, während man früher es als selbstverständlich ansah, dass normale Menschen und Tiere arsenfrei sind. Gautier

fand As im Urgestein (Granit), im Plankton, in Algen und Tangen, daher auch in Seetieren, ferner in Landtieren (namentlich in Haut, Haaren und Federn), ja schon im Hühnerei und stets im menschlichen Körper. Bertrand geht so weit, es als normalen Bestandteil des Protoplasmas anzusprechen. Indessen sind die von diesen beiden Autoren gefundenen Mengen des normalen Arsens ausserordentlich klein, wohl meist noch unterhalb der Grenze dessen liegend, was wir in der gerichtlichen Chemie als Spuren von Arsen gelten lassen, so dass Ziemke bei einer Nachprüfung nach den besten bei uns üblichen Methoden sich vom normalen As-Gehalt des menschlichen Körpers überhaupt nicht überzeugen konnte. Er nimmt an, dass in Frankreich, wo kein so strenges Nahrungsmittelgesetz wie bei uns existiert, der Mensch mehr Gelegenheit als bei uns hat, As-haltige Kost aufzunehmen und dadurch selbst As-haltig zu werden. Auch in den Vereinigten Staaten scheint As verbreiteter vorzukommen als bei uns, wenigstens fand Shattuck den Harn von 30% beliebig herausgegriffener gesunder Leute As-haltig.

Aet. Von Mineralien und Präparaten, welche zu As-Verg. führen können und zum Teil schon oft geführt haben, sind die folgenden zu nennen.

1. Das Arsen an sich kommt in mehreren Modifikationen in Betracht. Das gelbe Arsen (As_4) entsteht beim Sublimieren von reinem metallischem Arsen im sauerstofffreien dunklen Raume. Es ist in Schwefelkohlenstoff löslich, in geringem Grade auch in fetten Oelen, und in diesen Lösungen bei Abschluss von Licht haltbar. Vom Unterhautzellgewebe wird, wie ich fand, die ölige Lösung gut vertragen und resorbiert. Sie entfaltet dann alle Wirkungen, welche der arsenigen Säure zukommen. Das gediegene Arsen, wie es im Fliegenstein und Scherbenkobalt enthalten ist (As_2), ist zwar viel weniger wichtig als die folgenden Substanzen, muss aber doch erwähnt werden. Es ist an sich unlöslich, wandelt sich aber in Kontakt mit lufthaltigem Wasser, sowie auch im Magen langsam unter Oxydation in arsenige Säure um. Nach Paschkis & Obermayer wird es auch von der Haut und dem Unterhautzellgewebe aus resorbiert, oxydiert und wirkt dann giftig. Der käufliche Fliegenstein enthält meist an sich schon arsenige Säure. Die Farbe des gediegenen Arsens ist weissgrau; es glänzt metallisch. Es ist zu 0,3—0,8% in Schrotkörnern enthalten. Falls man solche Körner zum Flaschenreinigen benutzt und zum Teil darin lässt, können Bier, Wein, Essig in solchen Flaschen arsenhaltig werden.

2. Arsenik, As_2O_3, Arsentrioxyd, findet sich als Arsenikblüte mineralisch; es ist das Anhydrid der arsenigen Säure, H_3AsO_3, Acidum arsenicosum, wird aber in der Apothekensprache ungenau an sich als arsenige Säure bezeichnet. Im Hüttenbetrieb bildet es sich beim Rösten, d. h. beim Verbrennen arsenhaltiger Erze in Dampfform. Wird dieser giftige Dampf durch Gänge geleitet, so setzt sich das Trioxyd als weisses, aus kleinen Oktaedern bestehendes Pulver ab, welches als Giftmehl oder weisser Arsenik, Arsenicum album, bezeichnet wird. Ein Teil dieses Giftmehles kommt ungereinigt als Rattengift in den Handel. Ein anderer Teil wird durch Sublimation gereinigt und in eine farblose amorphe Modifikation, Arsenikglas

genannt, umgewandelt. Beim längeren Aufbewahren verlieren die Stückchen des Arsenikglases ihre Durchsichtigkeit, indem sie langsam wieder in die oktaedrische Modifikation übergehen. Beide Modifikationen sind geruchlos, farblos und in kleinen Dosen geschmacklos. Aus diesem Grunde sind sie als Mordmittel sehr geeignet. Die Löslichkeit beider in Salzsäure ist viel grösser als in Wasser; die amorphe Modifikation löst sich in Wasser etwas besser als die krystallinische. Wofern man beide Substanzen bei 15° C. nicht über 24 Stunden mit dem Wasser in Berührung lässt, beträgt die Löslichkeit für die amorphe Substanz 1 : 108 und für die andere 1 : 355. Bei wochenlanger Einwirkung löst das Wasser von beiden Modifikationen wesentlich mehr. Stellt man die Lösungen durch Kochen her, so beträgt die Löslichkeit beim amorphen Präparate 1 : 30 und bei dem krystallinischen 1 : 46. Die arsenige Säure ist eine Orthosäure. Die ihr entsprechende metaarsenige Säure interessiert uns hier nicht. Die Salze der arsenigen Säure heissen in der Chemie Arsenite; die der Alkalien sind in Wasser löslich und werden als Arzneimittel benutzt, das Ferriarsenit, $FeAsO_3$, bildet sich bei der Anwendung des unten zu besprechenden Antidotum Arsenici und ist seiner Unlöslichkeit wegen relativ ungiftig. Es kommt unter dem Namen Kuttenberger Erde auch als Malerfarbe in den Handel. Das arsenigsaure Kupfer bildete früher unter dem Namen Scheelesches Grün eine vielgebrauchte, aber giftige Malerfarbe. Noch beliebter war eine Verbindung von arsenigsaurem und essigsaurem Kupfer, welche in verschiedenen Modifikationen als Schweinfurter Grün, Pariser Grün, Neuwieder Grün, Mitisgrün etc. immer sehr beliebt war und noch jetzt nicht aus dem Handel geschwunden ist. In Berlin musste noch 1895 die Polizei von neuem verbieten, Schweinfurter Grün unter den Kleister beim Tapetenaufkleben zu mischen. Diese Beimischung sollte gegen Ungeziefer in den Wänden schützen. In den russischen Ostseeprovinzen vertreibt man in der That noch heute z. B. Küchenschaben durch Ausstreuen von Schweinfurter Grün. Dass dabei Gelegenheit zu Vergiftungen gegeben wird, ist selbstverständlich. Das Kaliumarsenit ist in Form des Liquor Kalii arsenicosi bei uns offizinell. Dieser Liquor, welcher früher Solutio Fowleri hiess, enthält 1% arsenige Säure als Kaliumsalz. In Frankreich benutzt man statt dieses Präparates häufiger die gleich noch zu nennende Pearsonsche Lösung. Die löslichen Arsenite werden in der chemischen Technik als starke Reduktionsmittel angewandt, da sie Neigung haben, in Arsenate überzugehen.

3. Die Arsensäure, genauer Orthoarsensäure, H_3AsO_4, Acidum arsenicicum, bildet beim Verdunsten der wässerigen Lösung rhombische Krystalle von der Formel $2 H_3AsO_4 + H_2O$, die bei 100° C. wasserfrei werden. Sie sind in Wasser gut löslich. Diese Lösung schmeckt aber unangenehm und hat daher zu Mordzwecken keine Verwendung gefunden. In der Technik wurde Arsensäure als Oxydationsmittel früher z. B. bei der Herstellung von Anilinfarben verwendet; jetzt ist diese Verwendung nicht mehr üblich, weil die Anilinfarben dabei giftig wurden, z. B. das Fuchsin. Allerdings fand Schlegel noch 1904 eine violette Kreide im Handel, aus welcher er 3,7% Arsenik gewinnen konnte. Da die Ackererde beim Düngen mit aufgeschlossener Thomasschlacke häufig arsenhaltig wird, können wir uns nicht wundern,

dass neuerdings As häufiger in Pflanzen gefunden wird, als man denken sollte. Die den Pflanzen am wenigsten schädliche As-Verbindung ist die Arsensäure, und in dieser hat man thatsächlich relativ häufig das As in Pflanzen gefunden. Die Salze der Arsensäure heissen Arseniate oder Arsenate. Die Lösung des Natriumsalzes 1 : 600 ist in Form des Liquor Natrii arsenici s. Pearsonii und die des Ammoniumsalzes 1 : 500 in Form des Liquor Ammonii arsenicici s. Bietti z. B. in Frankreich als Arzneimittel üblich. Ein Gemisch von Arsensäure mit Fernambukholzextrakt und Thonerde kommt als Cochenillerot oder Wiener Rot als Farbstoff in den Handel.

4. Die beiden Schwefelverbindungen des Arsens wurden als Mineralien oben bereits erwähnt. Das Arsendisulfid, As_2S_2, Realgar, Rubinschwefel, Rauschrot, ist eine in reinem Zustande unlösliche und daher ungiftige Substanz. So wie sie aber im grossen durch Destillation von Schwefelkies mit Arsenikkies dargestellt wird, enthält sie Arsenik und wird dadurch giftig. Die andere Verbindung, das Arsentrisulfid, As_2S_3, Auripigment, Operment, Rauschgelb, ist als Mineral relativ ungiftig, während sie bei künstlicher Darstellung mittels Destillation eines Gemenges von Schwefel und arseniger Säure arsenikhaltig und dadurch giftig wird. In Frankreich ist ein durch Fällen der arsenigen Säure mit Schwefelwasserstoff dargestelltes Arsenicum sulfuratum citrinum purum offizinell, und die Tartaren benutzen einen Brei aus Auripigment, gelöschtem Kalk und Wasser als Enthaarungsmittel der Genitalien. (Die Muhammedaner dürfen keine Schamhaare tragen.) Man nennt dieses Mittel, von dem verschiedene Modifikationen in Russland bekannt sind, Rhusma tartarum. In den als Neugelb und Königsgelb bekannten Malerfarben findet sich stets Arsentrisulfid. Die Löslichkeit beider Arsensulfide in verd. Salzsäure ist im Gegensatz zum gut löslichen Arsenik gleich Null. Dies bedingt, dass der Magen des Menschen körnig eingeführtes Sulfid unverändert lässt. Nach Vitali wird zwar ein geringer Bruchteil des Trisulfides langsam im Darmkanal des Hundes gelöst und unter Oxydation weiter umgewandelt; aber praktisch hat dies kaum Bedeutung. Interessant und für die gerichtliche Leichenuntersuchung wichtig ist die Thatsache, dass eingegebene Arsenikstückchen in der Leiche unter Einwirkung des Schwefelwasserstoffes des Darmkanales langsam in Sulfid umgewandelt werden können. Ich hatte noch kürzlich einen derartigen Fall zu begutachten.

5. Das Arsenchlorid, welches durch Lösen von Arsenik in Salzsäure hergestellt wird, dient zum Graubeizen des Messings, wobei schwere Vergiftungen vorgekommen sind.

6. Der Arsenwasserstoff, AsH_3, bildet sich überall, wo in Gegenwart einer löslichen Arsenverbindung Wasserstoff- oder Kohlenwasserstoffentwickelung zu irgend welchen technischen Zwecken vorgenommen wird, so z. B. in Bleihütten beim Abscheiden des Silbers aus silberhaltigem Zinkschaum durch unreine (As-haltige) Salzsäure, beim Blankbeizen der Eisenbleche behufs nachfolgender Verbleiung und Verzinnung, beim Gewinnen von Leuchtgas aus As-haltigen Steinkohlen (in Nordamerika), beim Entwickeln von Wasserstoff zum Füllen von Luftballons etc. Alle Sorten von roher Salzsäure, roher Schwefelsäure, rohen Eisenspänen, rohem Zinn

und Zink, kurz alle Materialien zur billigen Herstellung von Wasserstoff sind nämlich arsenikhaltig und entwickeln daher Arsenwasserstoff. Auch das oben erwähnte Giftigwerden der Thomasschlacke beruht auf der zum Aufschliessen benutzten unreinen Säure. Nachdem Soldaten der Luftschifferabteilung der französischen und der deutschen Armee durch Einatmung des Füllgases für Ballons noch kürzlich ums Leben gekommen sind, hat ein preussischer Ministerialerlass (1904) eindringlich vor der Benutzung solcher arsenhaltigen Materialien zur Wasserstoffgewinnung gewarnt. Die Arsenwasserstoffvergiftung weicht übrigens so sehr vom Bilde der gewöhnlichen Arsenvergiftung ab, dass wir sie später bei den Blutgiften nochmals erwähnen werden. Früher glaubte man, dass aus verschimmelten arsenhaltigen Tapeten sich ebenfalls Arsenwasserstoff entwickle. Dies ist jedoch nicht oder wenigstens nicht immer der Fall; hier handelt es sich, wie wir unten beim Arsennachweis nach der Methode von Gosio sehen werden, häufig um Aethylarsin. Natürlich ist die Einatmung auch dieses Gases giftig. Auch gewisse Algen vermögen nach Hausmann knoblauchartig riechende Gase aus Arsenik zu bilden. Da manche Algen mit Aktinien in Symbiose leben, besitzen scheinbar auch Aktinien die Fähigkeit der Vergasung von Arsenik; thatsächlich wird diese Vergasung nach Hausmann aber von den Algen besorgt. Von Tieren ist die Weinbergschnecke (nach Stich) im stande, gasige Arsenverbindungen zu bilden.

Nachdem wir die wichtigsten Verbindungen und Präparate des Arsens aufgezählt haben, wollen wir die verschiedenen Aetiologien der As-Verg. unter folgende Gruppen zusammenfassen.

1. Medizinalvergiftungen. Bei der Häufigkeit der innerlichen und neuerdings auch der subkutanen Anwendung von Arsenpräparaten in der ärztlichen Praxis kommen natürlich gelegentlich Vergiftungen vor durch zu hohe Dosen, zu langen Fortgebrauch (z. B. bei Psoriasis) etc. Auch Arsenpasten, zum Abtöten von Zahnnerven eingelegt, haben gelegentlich zu Vergiftung geführt. Durch arsenhaltige Pflaster kamen noch 1890 zwei Todesfälle zu stande. Die modernen Arsenmittel, wie Atoxyl, d. h. Arsensäureanilid, und Arrhenal, d. h. methylarsinsaures Natrium, wirken entschieden schwächer als die alten und haben daher kein toxikologisches Interesse. Die Salze der Kakodylsäure, d. h. der Dimethylarsinsäure, werden langsam zersetzt, entfalten aber dann typische Arsenwirkung. Ein wirklich ungiftiges und doch resorbierbares Arsenpräparat ist das von mir untersuchte Triphenylarsin, da es unzersetzt im Harn wieder erscheint. — Im höchsten Grade bedauerlich ist, dass natürliche arsenhaltige Wässer, wie das von Levico, dem freien Verkehr überlassen sind. Will die Obrigkeit wirklich warten, bis Vergiftungen vorgekommen sind, ehe sie die Abgabe ohne Rezept verbietet? Englische Schönheitsmittel zu innerem und äusserlichem Gebrauche enthalten häufig Arsen und sollten ganz verboten werden.

2. Berufsvergiftungen sind bei Arbeitern, welche mit arsenhaltigem Staub oder arsenhaltigen Dämpfen und Gasen zu thun haben, natürlich nicht immer ganz zu meiden, sind aber doch dank guter Fabrikshygiene jetzt viel seltener als früher. Eigentliche

Arsenikbergwerke haben wir z. B. in Sachsen (Freiberg) und Schlesien (Reichenstein); es kommen jedoch auch z. B. die Zinkhütten in Betracht.

3. Giftigwerden von Nahrungs-, Genussmitteln und Gebrauchsgegenständen durch Hineingelangen von Arsen. Während früher arsenhaltiges Fuchsin, arsenhaltige Anilinfarben anderer Art, Schweinfurter Grün etc. recht häufig benutzt wurden, sind in den letzten Jahren bei Prüfung der verschiedensten gefärbten Gegenstände meist nur Spuren von Arsen gefunden worden. Dies ist ein wesentlicher Fortschritt. Ist es doch kaum wenige Jahrzehnte her, dass Ziureck in 20 Ellen eines grünen Tarlatanballkleides 300,9 g Schweinfurter Grün (mit 60,5 g As) und ein anderer Analytiker in farbiger Kreide 12% Arsen nachweisen konnte. Eine akute As-Verg. durch gefärbte Strümpfe beschrieb noch 1894 Seifert. 1889 kamen in der Schweiz Vergiftungen von Bankbeamten vor, welche mit Schweinfurter Grün bedruckte Banknoten zu zählen hatten. In Russland ist freilich, wie ich schon oben erwähnte, das Schweinfurter Grün trotz polizeilichen Verbotes noch leicht zugängig, so dass es von 1883 bis 1893 allein in Petersburg 30mal zu Selbstmordzwecken benutzt werden konnte. Von diesen Fällen kommen nach Kossorotow auf das eine Jahr 1888 nicht weniger als 18. — Durch Arsengehalt von Bier erkrankten in Liverpool (in England) 1901 mehr als 6000 Menschen. Das Bier war durch Vergärung von Kartoffelzucker hergestellt worden; dieser Zucker war mit Hilfe unreiner Schwefelsäure aus Kartoffelstärke gewonnen worden. 70 der Erkrankten mussten den Biergenuss mit dem Tode bezahlen. In Deutschland ist meines Wissens arsenhaltiges Bier niemals vorgekommen. 1888 erkrankten in Hyères, Toulon und Umgegend gegen 500 Personen an arsenhaltigem Wein; etwa 15 der Erkrankten starben. Wie das Gift hineingekommen war, liess sich nicht feststellen. Es ist zu vermuten, dass ebenfalls arsenhaltiger Kartoffelzucker zugesetzt worden war. In einem von Taylor beschriebenen Falle wurden 340 Kinder einer Industrieschule bei London gleichzeitig dadurch vergiftet, dass sie Milch bekamen, welche mit arsenikhaltigem Wasser verdünnt worden war. Von kleineren Massenvergiftungen und Einzelvergiftungen der letzten Jahrzehnte nenne ich solche durch Mehl, Schwarzbrot, Trauben, amerikanische Aepfel, Kochsalz, Glycerin. — Unter dem Namen Wickersheimersche Flüssigkeit werden zwei ganz verschiedene Gemische verstanden, von denen das eine unschädlich ist und zum Konservieren von Nahrungsmitteln dient, während das andere, nur für medizinische Präparate bestimmte, sehr viel Arsenik enthält. Die Aehnlichkeit der Namen könnte zu Verwechslungen führen und dann bedenkliche Vergiftungen bedingen. In Moskau wurden zeitweise Störe verkauft, welche durch Bestreuen mit Arsenik konserviert worden waren. Der Erfolg war eine choleraartig verlaufende Massenvergiftung. Selbst das Viehfutter kann As enthalten. So fand Fresenius 1888 in dem Knochenmehl, womit Rinder und Pferde einer Gutswirtschaft gefüttert wurden, As. In Hüttenbezirken, wo unerlaubterweise aus den Schornsteinen noch As_2O_3-haltiger Hüttenrauch an die Luft abgegeben wird, wird das Gras durch den Niederschlag, der mechanisch sich anhängt, giftig, und die Kühe, welche solches Gras fressen, erkranken. Selbstverständ-

lich erkrankt auch der Mensch, wenn er Fleisch solcher Arsentiere längere Zeit geniesst.

4. Zufällige Vergiftungen und Verwechslungen. Hierher gehört z. B., wenn arsenhaltiges Gift zum Töten von Ratten, Mäusen, Fliegen gekauft wird und in die Hände von Kindern gerät, die es in den Mund stecken. Auch Verwechslungen weisser Pulver in Drogenhandlungen sind vorgekommen, so dass Arsenik statt harmloser weisser Nahrungsmittel oder ungefährlicher Arzneimittel abgegeben wurde.

5. Fälle von Arsenikmord sind bei uns, wie schon oben erwähnt wurde, jetzt zum Glück selten. Ein in Mecklenburg 1902 vorgekommener, auf absichtlicher Zumischung von Arsenikpulver zu Bier beruhender, wurde von einem polnischen Arbeiter aus Russland ausgeübt, und das Gift stammte ebenfalls von dort. Fälle von Arsenikselbstmord kommen ebenso gut wie früher so auch jetzt noch vereinzelt vor, sind aber in Deutschland seltener als z. B. in Russland.

Wirk. Bei dem proteusartigen Charakter der Arsenwirkungen thun wir gut, mit Brouardel & Pouchet der zeitlichen Reihenfolge nach dieselben in vier Phasen einzuteilen. In der ersten Phase wird der Magendarmkanal und die Niere, in der zweiten die übrigen Bauchorgane, die Brustorgane und das centrale Nervensystem ergriffen. In der dritten Phase erkranken die Haut, die Haare, die Nägel, und in der vierten wird das Gift, soweit es nicht ausgeschieden ist, im Knochensystem als Kalciumarsenat deponiert und fixiert. Wir besprechen diese vier Phasen noch etwas genauer. In sehr seltenen Fällen wird, wie wir sehen werden, die erste Reihe scheinbar ganz übersprungen und es kommt sofort zu nervösen Lähmungserscheinungen.

1. Arsensäure und arsenige Säure besitzen eine, wenn auch nicht gerade sehr rasch eintretende, aber hochgradige Aetzwirkung, welche sich sowohl auf der äusseren Haut als auf Schleimhäuten kund giebt und die schnelle Resorption der genannten Verbindungen bedingt. Noch das Jahr 1890 brachte 2 Fälle von tödlicher Verg. durch As-Pflaster und das Jahr 1891 einen solchen durch Einführung von Arsenik in die Vagina. Aber auch nicht ätzende Verbindungen des As werden ebenfalls selbst von der äusseren Haut aus resorbiert. Nach der Resorption kommt es bei allen Arsenikalien zu vasomotorischer Lähmung der Enden des Darmsplanchnikus (vergl. Bd. I, S. 256) und dadurch zu Sinken des Blutdrucks und enormer Hyperämie der Unterleibsorgane. Diese erstreckt sich vornehmlich auf die Schleimhaut des Magendarmtraktus, welche dadurch ein hochrotes Aussehen wie bei schwerer Gastroenteritis bekommt, selbst wenn das Gift subkutan appliziert war und also lokal den Darm gar nicht reizen konnte. Diese scheinbare Gastroenteritis wird noch dadurch verstärkt, dass das As nicht etwa nur durch die Niere, sondern auch durch die Drüsen der Darmschleimhaut ausgeschieden wird und dabei dieselben aufs hochgradigste irritiert. Falls nun, wie dies beim Menschen doch fast immer der Fall ist, das Gift per os eingenommen war, so kommt noch die lokale Aetzwirkung vor der Resorption mit hinzu, so dass wir drei Momente haben, welche sich in ihren Wirkungen addieren und dadurch eine teils scheinbare, teils wirkliche Gastro-

enteritis schwerster Art gleich in der ersten Phase der Vergiftung bedingen. Infolge der vasomotorischen Paralyse des Splanchnikusgebietes kommt es ferner zu Schwund des Leberglykogens und zu Glukosurie.

2. Auch abgesehen von der Glukosurie machen alle Arsenikalien, dem Phosphor analog, schwere Stoffwechselstörungen, welche sich in fettiger Degeneration der Gefässintima aller Organe, sowie des Parenchyms der Nieren, der Leber, des Herzmuskels, des Diaphragmas und der Magendarmepithelien aussprechen. Quantitative Stoffwechselversuche an Versuchstieren unter Einwirkung von As machten Gaethgens, v. Boeck und Kossel. Unter den Stoffwechselstörungen der Leber ist Albuminocholie zu nennen (Pilzecker). Infolge der fettigen Degeneration der Intima, sowie auch sekundär der übrigen Wandungsbestandteile der Gefässe kommt es wie beim Phosphor zu multiplen Blutaustritten in die verschiedensten Organe. Infolge der Degeneration des Herzmuskels, die bei grossen Dosen wohl auch die Ganglien des Herzens mit ergreift, kommt es zum Tod durch Herzlähmung, falls nicht schon Kollaps infolge der schweren Darmaffektion eingetreten ist. Weiter wird auch das Gehirn schwer geschädigt. Die damit zusammenhängende Degeneration wichtiger Ganglienzellen des Gehirns, sowie die infolge Blutdruckserniedrigung schlechte Ernährung des Gehirns spricht sich in Sinken der cerebralen Leistungsfähigkeit bis zum Koma, sowie in Delirien und eklamptischen Anfällen aus. Im Rückenmarke gehen analoge Störungen vor sich. Ob es in den Ganglienzellen zu einem Ersatz des Protagonphosphors durch Arsen kommen kann, wie französische Autoren behaupten, ist noch nicht sicher erwiesen. Falls Herz und Gehirn infolge Kleinheit der Dose nicht rasch völlig leistungsunfähig werden, geht die akute Verg. in ein subakutes, ja chronisches Stadium über, welches wir weiter unten besprechen werden.

3. Erkrankungen der Haut, welche oft auftreten, erklären sich wohl durch die Ausscheidung kleiner Mengen von Gift in die Haut und die dabei ausgeübte spezifische Reizung dieses Organes, sowie durch die vasomotorischen Störungen, welche sich auch in der Haut geltend machen und z. B. zu Oedem und zu Pigmentationen führen können. An den Schleimhäuten äussern sich die vom As gesetzten Störungen als hartnäckige Katarrhe.

4. Die endliche Deponierung in die Knochen ist als eine Art Naturheilung anzusprechen, denn in diesem Stadium nehmen alle Vergiftungssymptome ab, da das Kalciumarsenat nur schwer wieder in Lösung übergeht.

Für einzellige Organismen ist das Arsen kein Gift. Erst bei höherer Differenzierung des Protoplasmas zu Organen fängt es an zu wirken. Aber auch noch Insektenlarven sind recht wenig dagegen empfindlich und Bombyxeier sterben selbst in 10%iger Lösung von arsensaurem Kalium nicht ab (v. Fürth). Für viele andere Wirbellose, sowie für alle Wirbeltiere und in Form des Arseniks (nicht jedoch der Arsensäure) ist es auch für höhere Pflanzen sehr giftig. Ein allgemeines Antiseptikum kann der Arsenik nicht genannt werden; trotzdem besitzt er gewisse konservierende Eigenschaften (Wickersheimer).

Die Frage, in welcher Form die verschiedenen Arsenikalien zur Resorption gelangen, und in welcher sie wirken, muss nach Dragendorff unbeantwortet bleiben. Betreffs der von Binz & Hg. Schulz aufgestellten geistreichen Theorie der schwingenden Sauerstoffatome verweise ich auf die Arbeiten dieser Autoren. Dogiel und Husemann haben sich früher dagegen ausgesprochen; Binz hat diese Einwände zum Teil widerlegt. Auch Versuche von Vitali sprechen für Binz.

Die Ausscheidung erfolgt auch nach subkutaner Einführung durch Erbrechen, diarrhoische Entleerungen, Urin und Schweiss.

Dos. let. Vom Arsenik kann schon 0,1—0,3 g tödlich wirken; doch wird meist eine ungleich grössere Menge genommen und findet sich bei der Sektion teilweis noch unresorbiert im Darmkanal vor. Die Arsenate stehen den Arseniten an Giftigkeit nach.

a) Akute Vergiftung.

Sympt. Meist treten die ersten Erscheinungen erst nach einer halben bis ganzen Stunde und nur bei sehr grossen Dosen unmittelbar nach der Einführung ein. Man pflegt nun bei der schweren akuten Arsenikverg. zwei verschiedene Typen des Symptomenbildes auseinander zu halten, das seltene der paralytischen und das häufigere der gastrointestinalen Form. Das erstere zeigt als beherrschendes Symptom gleich Lähmung des Centralnervensystems und des Herzens, wodurch binnen 10 Stunden der Tod herbeigeführt wird. Beim Symptomenbild der zweiten Form treten die nervösen Lähmungserscheinungen des Centralnervensystems und des Herzens zurück gegenüber den gastrointestinalen Symptomen. Von solchen sind besonders zu nennen: Gefühl des Zusammengeschnürtseins des Schlundes, Erbrechen, Singultus, grosser Durst, Trockenheit und Kratzen im Mund und Schlund, Schlingbeschwerden, heftige, bis zur Unerträglichkeit sich steigernde Schmerzen im Leibe, höchst violente, reiswasserähnliche oder ruhrartige übelriechende Durchfälle und Tenesmus. Dazu verminderte Sekretion des Harns, der meist Blut und Faserstoffcylinder enthält, sowie auch bald As und Zucker. Erst in zweiter Linie kommt es meist zu Erscheinungen von seiten des Herzens und des Nervensystems. Von solchen treten auf: Schwindel, Kopfschmerz, Gliederschmerz, Blutdruckerniedrigung, schwacher, unregelmässiger Puls, Cyanose, Kälte der Extremitäten, Ohnmachten, Koma, Formikationen, Wadenkrämpfe, klonische und tonische allgemeine Krämpfe, allgemeine Paralyse. Recht bald können dazu in manchen Fällen Erkrankungen der Haut kommen, welche den Charakter eines Erythems oder Ekzems haben oder unter dem Bild eines Erysipels mit Bläschenbildung verlaufen und besonders Gesicht und Genitalien befallen. Im Inhalt der Blasen wies Chatin 1848 Arsen nach. Mitunter treten auch Petechien und besonders bei äusserer Applikation des Giftes tiefe brandige Geschwüre auf. Selbst leichten Hautaffektionen folgt oft allgemeine Abschuppung mit Verlust der Haare. Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass von seiten der Schleimhäute nicht nur des Magendarmkanals (und zwar hier selbst bei subkutaner Injektion), sondern auch des Auges, der Nase etc. Erscheinungen auftreten, wie belegte

Zunge, Angina, Stomatitis, Salivation, Bronchitis, Schnupfen, Heiserkeit, Conjunctivitis etc. Mitunter fehlen die Symptome der einen oder der anderen Reihe ganz, am häufigsten bei akutem Verlaufe die von seiten der Haut; ja es liegen Fälle vor, wo nur Magendarmsymptome bestanden, während Fälle, wo gar keine solche vorhanden waren, recht selten sind und mehr dem Bilde der chronischen Verg. angehören.

Diagn. Meist ist sofort klar, dass es sich um ein lokal irritierendes Gift handelt, und da Laugen und starke Säuren leicht ausgeschlossen werden können, kommt man auf unorganische Salze. Im Erbrochenen sowie bald auch im Harn ist auf chemischem Wege das Gift fast stets nachweisbar. Mikroskopisch findet man nicht selten im ersten Erbrochenen, falls das Gift in Substanz genommen war, Krystalle der weiter unten besprochenen und abgebildeten Art. Klinisch leiten namentlich die wässerigen, choleraartigen Stühle und die Hautausschläge auf die richtige Diagnose. Wo wie in England Arsenik nur mit Russ oder anderen leicht erkennbaren Farbstoffen vermischt im Detailhandel abgegeben wird, sieht das Erbrochene oft so charakteristisch gefärbt aus, dass man sofort an Arsenik denken muss. Von Gumprecht wird betont, dass das erste Erbrochene bereits nach Knoblauch riechen und dadurch die Diagnose sichern kann.

Verl. Die oben genannten Symptomgruppen vermischen sich allmählich zu einem sehr bunten Bilde, zu welchem auch noch ikterische Verfärbung namentlich des Gesichtes treten kann. Oft führt die Gastroenteritis zu tödlichem Kollaps binnen 18—72 Stunden (gastrointestinale Form der Verg.). In seltenen Fällen erfolgt der Tod schneller (paralytische Form der Verg.); in nicht wenigen aber noch langsamer, d. h. nach 4—14 Tagen, oder das Leben bleibt erhalten, aber es folgt ein Stadium langdauernden Siechtums. Diese subakut auslaufenden Fälle werden wir unten mit zu besprechen haben, da sie ohne scharfe Grenze in die chron. Verg. übergehen.

Progn. Falls der Tod nicht gleich in den ersten Tagen eintritt, ist, sobald die erschöpfenden Durchfälle nachlassen, die Aussicht, das Leben zu erhalten, vorhanden; aber eine völlige Wiederherstellung der Gesundheit kann man niemals versprechen. Die Mortalität der in der Lit. bis 1893 beschriebenen Fälle beträgt fast 50%, die der aus dem letzten Jahrzehnt viel weniger. Bedenkt man, dass leichte Fälle eben überhaupt nicht mehr beschrieben werden, so muss man die wirkliche Mortalität noch viel kleiner ansetzen, als die Lit. der letzten 10 Jahre sie vermuten lässt. Immer aber erfordern die Fälle eine sachgemässe Nachbehandlung.

Ther. Nur falls kein spontanes Erbrechen vorhanden ist, hat man baldmöglichst Brechmittel zu reichen, z. B. Ipecacuanha. Stets empfiehlt sich energische Auswaschung des Magens, lange Zeit fortgesetzt, und zwar selbst, falls heftiges Erbrechen vorhanden war. Endlich kommt bei akuten Fällen von innerlicher Verg. die chemische Behandlung, d. h. die Darreichung eines bindenden Gegengiftes in Betracht. Wir haben deren mehrere; die hauptsächlich gebrauchten sind:

1. Eisenoxydhydrat, unter dem Namen Antidotum arsenici fast überall offizinell; zuerst von Bunsen & Berthold 1834 empfohlen.

Dieses geht, wie S. 245 schon erwähnt wurde, mit freier arseniger Säure eine Verbindung ein; es entsteht basisch arsenigsaures Eisenoxyd, welches zwar in den Verdauungssäften nicht ganz unlöslich, also nicht unschädlich, aber doch sehr schwer löslich ist, wodurch die Wirkung des Giftes bedeutend geschwächt und verlangsamt wird, so dass Brech- und Abführmittel es vor seiner Resorption entfernen können. Das Mittel stellt einen braunen, gallertartigen Brei dar, der aber nach einiger Zeit körnig wird und an Wirksamkeit bedeutend verliert: er soll deshalb möglichst frisch bereitet sein. Nach H. Köhler kann man es durch Ferrum oxydatum sachar. ersetzen, welches besser schmeckt und nicht frisch zu sein braucht. Die Hauptkautelen bei der Anwendung des Mittels von Bunsen & Berthold sind: 1. wenigstens das 20fache der Menge des eingeführten Giftes zu geben, also 2—4 Esslöffel gleich anfangs, bis die örtlichen Erscheinungen nachlassen; 2. um die Löslichkeit des in Substanz eingeführten Giftes und die Verbindung mit dem Eisen zu befördern, das Mittel warm zu reichen und ihm eine Spur Ammoniakflüssigkeit zuzusetzen; 3. vorher die Hauptmasse des Giftes durch Erbrechen zu entfernen. Falls das Mittel nicht ganz im Anfange zu Händen war, kann es auch noch später gereicht werden, da die kleinen Stückchen des Giftes der Magenschleimhaut sehr fest anhaften und als schwerlöslich lange im Magen verweilen. Es ist ferner dem zum Ausspülen des Magens bestimmten Spülwasser stets in kleinen Mengen zuzusetzen.

2. Magnesiumhydroxyd, Magnesiahydrat, durch Vermischen von Magnesia usta mit der 20fachen Menge Wasser bereitet, wurde früher schon von Mandel, besonders aber 1846 von Bussy empfohlen und hat vor dem Eisenoxydhydrat entschiedene Vorzüge. Einmal nämlich ist die entstehende Verbindung ebenso schwer löslich als die Eisenverbindung, dann aber belästigt ein Ueberschuss dieses Mittels den Magen nicht wie das vorige; ferner bewirkt die Magnesia Abführen, im Gegensatz zum Eisen, und entfernt also das Gift schneller aus dem Körper; endlich ist sie überall schnell zu haben und lässt sich in ungeschwächter Kraft aufbewahren. Man giebt viertelstündlich 4—6 Esslöffel von obiger Mischung.

3. Eine Verbindung beider ist das sogen. Fuchssche Mittel, d. h. eine Mischung von schwefelsaurer Eisenoxydlösung mit Magnesia, wodurch sich Eisenoxydhydrat und schwefelsaure Magnesia bilden. Dieser Vorschrift entspricht genau genommen das deutsche (früher offizinelle) Antidotum arsenici. Dasselbe ist entschieden ein sehr brauchbares Gegengift. Genauere Angaben über die Herstellung und den chemischen Vorgang bei der Wirkung habe ich in Bd. I, S. 75 gegeben. Natürlich thut man gut, auch dies dritte Antidot der zum Auswaschen des Magens bestimmten Flüssigkeit zuzusetzen. Falls das Gift nicht in gelöster Form, sondern z. B. als Arsenikkörnchen genommen war, kann man die Magenwaschung gar nicht lange genug fortsetzen, da die Partikelchen rasch an der Schleimhaut entzündlich fest angeheftet werden und dann nur dadurch zu entfernen sind, dass man sie in vielen Litern von Spülwasser löst und den gelösten Anteil sofort entgiftet.

Ich kann die Besprechung vorstehender Antidote nicht beenden, ohne noch anzuführen, dass die experimentelle Begründung des Nutzens

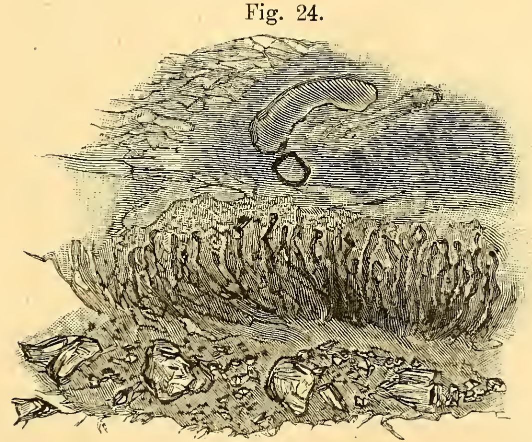
derselben durch Tierversuche, wie De Busscher sie kürzlich angestellt hat, negative Ergebnisse geliefert hat. Ja dieser Autor warnt geradezu davor, bei der Verg. durch As_2O_3 Antidotum arsenici zu geben, da es nicht nur nichts nütze, sondern schade. Da er jedoch auch von Magenspülungen fast keinen Erfolg gesehen hat, muss ich mich dahin aussprechen, dass seine Versuche keinen Schluss auf vergiftete Menschen zulassen. Wir müssen vielmehr die Frage, wie viel wir durch unsere Antidote in praxi nützen, als eine noch offene bezeichnen; für ganz unnütz kann ich sie nach meinen Erfahrungen nicht erklären. Strzyźowski hat den Wert unseres Antidotes dadurch fragwürdig gemacht, dass er nachwies, dass die Magnesia des Handels oft As-haltig ist.

4. Andere Behandlungsmethoden. Bei der grossen Vorliebe, welche heutzutage für die Verwendung von Heilserumarten besteht, müssen wir uns fragen, ob es etwa möglich ist, Tiere gegen Arsen zu immunisieren und dann deren Blutserum zu verwenden. Diese Frage ist namentlich deshalb berechtigt, weil, wie wir unten sehen werden, bei Menschen eine gewisse Gewöhnung an Arsenik in der That vorkommt. Einschlägige Tierversuche haben Roussin, Gies (Rostock), Brouardel, Besredka, Morishima, Hausmann und andere, sowie zuletzt auch ich selbst (mit gelbem Arsen) angestellt. Sehen wir von Besredka und Hausmann ab, so haben alle Autoren gefunden, dass keine Immunisierung stattfindet, und daher ist der Gedanke an ein Heilserum von vornherein hinfällig. Die scheinbar positiven Ergebnisse der Versuche von Besredka sind von Morishima widerlegt worden. Wir müssen also schon wieder zu den alten Behandlungsmethoden zurückkehren. In dieser Beziehung ist es für die Therapie von Wichtigkeit, zu wissen, dass auch das subkutan einverleibte Arsen durch Magendrüsen, Darmdrüsen und Speichel ausgeschieden wird. Falls also keine Durchfälle von allein eintreten, hat es Vorteil, durch milde Abführmittel solche herbeizuführen. Da auch die Schweissdrüsen Arsen fortschaffen, helfen Schwitzmittel, namentlich in Form von Sandbädern, erheblich, den Körper zu entgiften. Auch Diuretika sind nicht ohne Wert, falls der Zustand der Niere es erlaubt, da im Harn reichliche Mengen des Giftes fortgeschafft werden. — Wärmflaschen an die Füsse; Eiswasser schluckweis gegen den Durst, gegen die Schmerzen im Notfall Narkotika.

Sekt. Falls der Mensch unter profusen Diarrhöen gestorben ist, ist die Leiche ohne Geruch und so wasserarm, dass der normale Gewebsturgor der Haut und der unter ihr gelegenen Gebilde fehlt und der Eindruck des Abgezehrtseins selbst bei ganz normalem Fettpolster hervorgerufen wird. Gleichzeitig erscheint die Haut cyanotisch und erinnert dadurch an die allerdings beträchtlichere Cyanose der Choleraleichen. Aetzungen im Mund, Rachen und in der Speiseröhre pflegen zu fehlen. Der Mageninhalt enthält etwas Blut; die Schleimhaut ist ganz oder teilweise intensiv gerötet, sammetartig, durch Schwellung verdickt. Einzelne Stellen sind mit blutigem Schleim überzogen; beim Versuch, denselben abzuwischen, löst sich die gelockerte Schleimhaut mit ab. Bei Lupenbesichtigung findet man manchmal hier und da kleine Körnchen von ungelöstem Gift fest anhaftend an der hier besonders geröteten Schleimhaut; oder man entdeckt diese Körnchen

durch das sandige Gefühl, welches sie zwischen den Fingerspitzen beim Anfassen der Schleimhaut hervorrufen. Sie können in eine Pseudomembran völlig eingeschlossen sein. Bei mikroskopischer Untersuchung findet man nach Strassmann die Submukosa stark geschwellt; in ihren Maschen ein fädiges Exsudat, aber keine auffallende Menge von Rundzellen. Die Blutgefässe der Submukosa sind stark gefüllt, vielfach von ausgetretenem Blute umgeben. Die Magenschleimhaut kann in den untersten Schichten ziemlich normal sein. Die oberen dagegen sind gleichmässig blutig infiltriert; ihre freie Oberfläche trägt ein zum Teil netzförmiges und mit Rundzellen durchsetztes und zum Teil homogenes, aus Fibrin und abgestorbenen Zellen bestehendes Exsudat, in welches eine Unzahl feiner Krystallkörnchen von Arsenik hier und da eingebettet sein können. Fig. 24 zeigt einen von Strassmann angefertigten Schnitt durch die Magenwand einer 17jährigen Selbstmörderin. Man sieht die Submukosa, die Mukosa und die krystalldurchsetzte Pseudomembran.

Fig. 24.



Schnitt durch die menschliche Magenschleimhaut bei Arsenikvergiftung mit aufgelagerter Pseudomembran.

Fig. 25.



Arsenikkrystalle aus der Pseudomembran der Magenschleimhaut von Fig. 24.

Fig. 25 zeigt einige der daraus isolierten Arsenikkrystalle. Natürlich können die Partikelchen auch amorph sein. Die Farbe derselben ist meist weiss; jedoch kann sowohl im Magen als namentlich im Darm der Leiche nach einiger Zeit unter der Einwirkung von Schwefelwasserstoff eine Umwandlung derselben in Schwefelarsen und damit eine Gelbfärbung von der Oberfläche her stattfinden. Bei Vergiftung durch Schweinfurter Grün sind diese Partikelchen natürlich grün. In einem von mir beobachteten Falle, wo gleich nach der Vergiftung ärztliche Hilfe in Anspruch genommen und der Magen ausgespült wurde, bis im abfliessenden Wasser kein Gift mehr nachweisbar war, fand sich, trotzdem der Patient noch 5 Tage lebte, beim Tode die Schleimhaut des Magenfundus noch reich an solchen grünen Partikelchen. War sehr viel Arsenik genommen, so kann die Magenschleimhaut infolge von Blutaustritten mit Hämatinbildung und infolge nekrotischen Zerfalls stellenweis fast schwarz aussehen; selbst totale Perforation ist beobachtet. Aber auch in Fällen, wo alle gröberen makroskopischen Veränderungen fehlen, und wo der Tod erst relativ

spät erfolgt, findet sich subakut eintretender ausgedehnter Drüsenschwund der Magenschleimhaut, d. h. die von Virchow entdeckte Gastritis glandularis s. Gastroadenitis arsenicalis parenchymatosa, oft begleitet von Infiltration des Gewebes mit Rundzellen. An Tieren kann man diese für unsere Vergiftung sehr typische und diagnostisch wichtige Veränderung auch durch Subkutaninjektion von Arseniten hervorrufen. An Menschen ist sie selbst nach äusserlicher Applikation des Giftes mehrfach beobachtet. Sie beruht also nicht auf primärer Aetzung, sondern kommt bei der Ausscheidung in den Magendarmkanal zu stande. Duodenum und Jejunum können an der Rötung, Schwellung und Pseudomembranbildung der Magenschleimhaut sich mit beteiligen. Multiple Ekchymosen sind im ganzen Darmtraktus nichts Seltenes. Der reichliche farblos-wässerige Inhalt des Dünndarms erinnert an die Reiswasserstühle der Cholerakranken. Die Solitärfollikel und Peyerschen Plaques sind markig infiltriert. Im Dickdarm erinnert das Bild der Veränderungen an Dysenterie, d. h. die Epithelien sind massenhaft abgestossen und die sammetartig geschwollene Schleimhaut ist mit weissen Blutkörperchen durchsetzt. In schlimmen Fällen kann es auch hier zur Bildung einer pseudodiphtherischen Membran kommen. Entzündung des Peritoneums ist, falls keine tiefgreifenden Magengeschwüre vorhanden sind, selten; wohl aber kann es Blutaustritte aufweisen. In der Leber, die makroskopisch normal aussehen kann, findet man mikroskopisch fettige Entartung des Parenchyms und der Gallenblasenepithelien, aber geringeren Grades als bei der Verg. durch Phosphor. Das Glykogen der Leber fehlt völlig. Die Galle enthält gelöstes Eiweiss, Epithelien, Fett und Brauersche Cylinder. Entsprechend dem bei der Leber ist auch der Befund in den Nieren. Bei Einführung des Giftes in die Scheide kann diese wie der Dickdarm aussehen. Das Blut der grossen Gefässe ist wasserarm, nur locker geronnen, sonst aber mikroskopisch normal. Chemisch zeigt es schon intra vitam eine bedeutende Abnahme der Alkalescenz (H. Meyer & Williams), die post mortem sogar in Ansäuerung umschlagen kann (Petruschky). — Die Lunge zeigt subpleurale Ekchymosen, das Herz stets subendokardiale. Das Herzfleisch kann beginnende fettige Degeneration erkennen lassen. — Die grossen Ganglienzellen des Gehirns degenerieren vakuolär, falls der Tod nicht zu rasch erfolgt. Weiter kann sich selbst bei sehr akut verlaufenden Fällen Hyperämie der Meningen und wässeriger Erguss in die Ventrikel finden. Unter und in der Haut des Körpers pflegen einzelne Blutaustritte zu sein.

Bei äusserlicher Applikation des Giftes findet man stets reaktive Entzündung in der Umgebung der Einwirkungsstelle. Arsenikpflaster und Arsensalben können Blasenbildung veranlassen, die an Kanthariden-wirkung erinnert.

Schon in Bd. I, S. 91 ist erwähnt, dass ausser aus anderen Ursachen auch bei Arsenleichen Mumifikation vorkommen kann. Dass Leichen von gewissen Vergifteten unter Umständen nicht faulen, ist eine alte Wahrnehmung, die schon Plinius als etwas Bekanntes und sicher Feststehendes anführt. Später wurde sie z. B. von Paul Zacchias (1579—1659) von neuem gemacht. Offenbar hat es sich in vielen dieser Fälle um Arsenvergiftungen gehandelt. Die erste sichere Angabe,

dass gerade bei Arsenikvergiftung Mumifikation eingetreten ist, finde ich bei M. E. Ettmüller (gest. 1683). Die späteren Angaben von Jaeger, Bachmann, Welper, Kelch und Klanck möge man bei Marx nachlesen. Für uns hier sei nochmals betont, dass es auch Fälle von unzweifelhafter Arsenikvergiftung giebt, in welchen die Mumifikation fehlte. So fand Gaulke 1863 bei der Exhumation einer 4 Jahre vorher mittels Arseniks vergifteten Person die Reste der Brustorgane, der Leber und der Milz in Form eines weichen Breies vor, so dass er dieselben aus der Leiche herauslöffeln musste, und doch enthielten die herausgelöffelten Teile reichlich Arsen. Wir müssen also sagen, dass nicht in allen Fällen von Arsenikvergiftung Mumifizierung eintritt, selbst wenn die in der Leiche vorhandene Giftmenge dazu mehr als hinreichend ist. Umgekehrt aber deutet die Mumifikation, falls sie sich in einem die Leichenfäulnis oder Verwesung begünstigenden Grabe im Gegensatz zu anderen Leichen desselben Kirchhofes einstellt, auf Anwesenheit von Arsenverbindungen in der Leiche hin. Wenn Zaaijer der Mumifikation jeden gerichtlich-toxikologischen Wert abspricht, so muss ich wie Strassmann und Limann dies als zu weitgehend bezeichnen. Dass bei der Wickersheimerschen Methode der Leichenkonservierung viel grössere Arsenikdosen zur Verwendung kommen als in Vergiftungsfällen, will ich natürlich nicht bestreiten. Von dem in den Leichen Vergifteter vorhandenen Arsenik geht durch Umwandlung in arsensaure Ammoniakmagnesia und in arsensauren Kalk stets ein wesentlicher Teil für die konservierende Wirkung verloren, denn die genannten zwei Verbindungen besitzen keine antiseptischen Eigenschaften.

Ueber **Nachw.** wird unten gesprochen werden.

Lit. Ueber kein Gift liegen mehr Arbeiten vor als über Arsen. Ich muss mich daher mit einer kleinen Auswahl begnügen und ordne dieselben in Gruppen.

Zusammenfassendes. Seidel in Maschka, Bd. 2, p. 232. — Casper-Liman, Lehrbuch (15 sehr lehrreiche Fälle aus der eigenen Praxis). — L. Lewin, Nebenwirkungen. — Derselbe, in Eulenb., Realenc. Bd. 2, 1894, p. 181. — Harnack, Lehrbuch, p. 481 (Aufzählung der älteren experimentellen Arbeiten). — Frantz Funck-Brentano, Die Giftmordtragödie nach den Archiven der Bastille; mit einem Vorworte von Albert Sorel. Aus dem Französischen übersetzt von Frau N. Knoblich. Mit 8 Illustr. München 1904. — Brouardel, Les Intoxications. Paris 1904 (behandelt die As-Verg. sehr ausführlich). — A. v. Notthafft, Friedreichs Bl. f. ger. M. 1898 (fleissige Kompilation über As in gerichtl.-med. Hinsicht).

Normales Arsen des Tier- u. Menschenkörpers. Arm. Gautier, Compt. rend. **129**, 1899, p. 189 u. 929; **130**, p. 284; **131**, p. 361; **134**, p. 1394; **135**, p. 812; **137**, 1903, p. 295. Bullet. de la Soc. Chim. de Paris [3] **27**, p. 135, 843, 1030. Chem. Cbl. 1899, II, p. 482; 1900, I, p. 210, 225, 353, 675, 1134; 1900, II, p. 588; 1902, II, p. 290, 1433, 1515; 1903, II, p. 731. — Gabr. Bertrand, Compt. rend. **134**, 1902, p. 1434; **135**, 1902, p. 809; **136**, 1903, p. 1083; **137**, 1903, p. 266. Ann. de l'Inst. Pasteur **16**, 1902, p. 553; **17**, 1903, p. 1. Ann. de Chim. et Phys. [7] **28**, 1903, p. 242. Chem. Cbl. 1902, II, p. 290, 943, 1218, 1514; 1903, I, p. 239, 886, 1314; 1903, II, p. 127, 685, 731, 1086. — Shattuck, Med. News 1893, p. 589. — G. Todeschini, Bollet. chim. farm. **41**, 1902, p. 185.

Aetiologisches. L. Scholvien, Apoth.-Ztg. 1887, p. 14 (As im Chloroform). — E. Jahns, Pharmaceut. Ztg. 1888, p. 652 (As im Glycerin). — G. Vulpius, Apoth.-Ztg. 1889, p. 389 (As im Glycerin). — E. Ritsert, Pharmaceut. Ztg. 1889, p. 104 (As im Glycerin). — H. Paul & Cownley, Pharm. Journ. and Trans. **24**, 1894, p. 685 (As im Glycerin). — E. v. Raumer & E. Spaeth, Z. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussmittel 1902, p. 412 (As im Schwarzbrot). — Seisser, Bayer. ärztl. Intellig.-Bl. 1869, Nr. 6 (As im Mehl). — L. Ferranini, Riforma med. 1903,

Nr. 22 (3 schwere Verg. durch As-haltiges Mehl). — John Morley, Brit. med. Journ. 1873, 25 jan., p. 88 (15 Fälle von Verg. durch As in Reispudding). — P. Brouardel & G. Pouchet, Bull. de l'acad. de méd. 1889, Nr. 26 (Massenverg. durch As-haltigen Wein). — L. Geyer, Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. **43—44**, 1899 (Massenverg. in Reichenstein durch As-haltiges Trinkwasser, die „Reichensteiner Krankheit"). — Kelynack, Kirkby, Delépine & Tattersall, Lancet 1900, 1 dec. (Bierverg. in Manchester u. Salford; pro Liter enthielt es bis 4 mg As). — T. N. Kelynack & W. Kirkby, Arsenical poisoning in beerdrinkers. London 1901. — Brown, Lancet 1900, 15 dec. (Verg. eines 2jährigen Kindes durch das As-Bier). — T. Failey, The Analyst **26**, 1901, p. 177 (der Staub und die Steine der Malzdarren erwiesen sich As-haltig). — N. Raw, Fr. H. Barendt & W. B. Warrington, Brit. med. Journ. 1901, 5 jan. (169 Fälle von Verg. durch As-Bier in Liverpool). Vergl. M. m. W. 1901, Nr. 6, p. 245 u. Nr. 12, Vereinsbeil. p. 96. — Reynolds, Med. chir. Sur. of London 1901, p. 409 (Bericht über das epidemieartige Auftreten der Bierverg.). — Woodyatt, Brit. med. Journ. 1902, 7 june, p. 1400 (4 Fälle von Verg. durch As-Bier in Halifax). — C. H. Tattersall, Brit. med. Journ. 1902, aug., p. 452 (Massenverg. durch As-Bier). — Hills, Bost. med. and surg. Journ. **131**, 1894, Nr. 19—20 (Verg. durch AsH_3-haltiges Leuchtgas aus As-haltigen Steinkohlen). — Joh. Thiele, Liebigs Annalen Bd. **265**, 1891, p. 55 (As-haltige Mineralsäuren entwickeln aus Eisenfeilspänen AsH_3-haltigen Wasserstoff). — Crone, D. militärärztl. Z. **29**, 1900, p. 139 (2 Fälle von AsH_3-Verg. in Thorn beim Luftballonfüllen). — L. Vanino, Z. f. angew. Ch. 1902, H. 34 (Bestätigung der Thieleschen Angaben). — Durand, Annales d'hyg. publ. et de méd. lég. 1900, Nr. 1 (Verg. von Soldaten durch AsH_3 beim Ballonfüllen). — Erlass der Minister der . . . Medizinalangelegenheiten u. für Handel u. Gewerbe vom 8. Jan. 1904 (auf die Gefahren des AsH_3 wird hingewiesen). — Bekanntmachung des kgl. Polizeipräsidiums zu Berlin vom 9. Jan. 1896 (Verbot des Anklebens der Tapeten mit Schweinf.-Grün-haltigem Kleister). — Kossorotow, Westnik gigieny i sudebnoi 1889, Nr. 9 (Selbstmord durch Schweinf. Grün in Petersburg sehr häufig). — Zinn, Inn. Cbl. 1901, p. 234 (Selbstmord durch Schweinf. Grün). — Seifert, D. m. W. 1894, p. 742 (akute As-Verg. durch gefärbte Strümpfe). — H. Schlegel, Chem.-Ztg. 1904, p. 573 (As-haltige violette Kreide). — Strzyżowski, M. m. W. 1904, p. 1001 (As-Gehalt des Antidotum Arsenici). — Ch. A. Cameron, Brit. med. Journ. 1890, 26 july (2 Todesfälle durch As-Pflaster). — J. J. Justow, Oesterr.-ung. Cbl. 1891, Nr. 5, p. 66 (Verg. durch As von der Vagina aus; Tod nach 8 Tagen). — Bialobrzeski, D. Aerzte-Ztg. 1904, p. 308 (Verg. durch Siegellack).

Eine ziemlich vollständige Aufzählung der experimentell-pharmakologischen Arbeiten findet sich bei E. Harnack, Handb. der Arzneimittellehre (Hamburg 1883), p. 481. Ich erwähne nur folgende: Ed. Karl Rittel, De signis quibus veneficium arsenicale indicatur. Diss. Dorpat 1835. — Sawitsch, Meletemata de acidi arsenicosi efficacia. Inaug.-Diss. Dorpat 1854. — Bretschneider, De arsenici efficacia disquisitiones. Inaug.-Diss. Dorpat 1858. — Schmidt & Stürzwage, Moleschotts Unters. z. Naturlehre 1860, p. 283 (Stoffwechsel). — Saikowski, Virch. Arch. Bd. **34**, 1865, p. 73. — Böhm & Schäfer, Wirk. des Arseniks auf Enzyme. Würzburger phys. med. Ges.-Verhandlungen, N. F. Bd. **3**, p. 239. — Sklarek, Arch. An. u. Phys. 1866, p. 481. — A. Lesser, Virch. Arch. Bd. **73**, 1878, p. 398 u. 603 und Bd. **74**, 1878, p. 125; vergl. auch Bd. **83**, 1881, p. 193 (vergleichende Versuche über Aetzmittel). — Lolliot, Étude phys. de l'arsenic. Paris 1868 (Stoffwechsel). — Jul. Vaudrey, Recherches exp. sur la physiologie de l'acide arsénieux. Thèse de Strasbourg 1870. — H. v. Boeck, Ztschr. f. Biol. Bd. **7**, 1871, p. 418 (Stoffwechsel). — Unterberger, Ueber die Wirk. d. arsenigen Säure auf die Organe. Inaug.-Diss. Dorpat 1873. — R. Böhm, Arch. exp. P. Bd. **2**, 1874, p. 89. — W. Marmé, Vergl. Vers. über d. Wirk. d. arsenigen Säure u. der Arsensäure. Göttinger gel. Nachrichten 1875, Abdr. — Alb. Kossel, Arch. exp. P. Bd. **5**, 1875, p. 128. — Gaethgens, Med. Cbl. 1876, Nr. 47, p. 833. — H. v. Boeck, Z. f. Biol. Bd. **12**, 1876, p. 512. — F. A. Falck, Arch. exp. P. Bd. **7**, 1877, p. 398 (die vier letzten Arbeiten beziehen sich auf den Stoffwechsel). — C. Binz & H. Schulz, Arch. exp. P. Bd. **11**, 1879, p. 200; Bd. **13**, p. 256; Bd. **14**, p. 345; Bd. **15**, p. 322; Bd. **36**, p. 275; Bd. **38**, p. 259. Vergl. Dogiel, Pflüg. Arch. Bd. **24**, p. 328 und Med. Cbl. 1881, Nr. 38. — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 41. — Kobert, Schm. Jb. Bd. **198**, p. 185 (Kompilation). — Stein, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **51**, 1851, p. 302 und Bd. **53**, 1852, p. 37 (Vorkommen von As in Pflanzen). — Chatin, Ann. de Chim. et de Phys. **23**, 1848, p. 105 (Penicillium glaucum und Mucor mucedo gedeihen

auf feuchter As_2O_3). — Osc. Loew, Pflüg. Arch. Bd. **32**, 1883, p. 111 (die Giftigkeit der Salze der arsenigen Säure gilt nur für höher differenziertes Protoplasma, für dieses aber auch bei Pflanzen). Vergl. Pharm. Post 1901, Nr. 34, p. 452 (arsensaure Salze für Pflanzen wenig giftig). — Raoul Bouilhac, Compt. rend. **119**, 1894, p. 929; Ann. agronom. **24**, 1900, p. 561 (bei einigen Algen vermag As den Phosphor der Nährlösungen teilweise zu ersetzen). — Pfeffer, Pflanzenphysiologie, zweite Aufl., Bd. **1** (Leipzig 1897), p. 432 (Uebersicht über die die Botanik betreffende As-Lit.). — Conr. Stich, M. m. W. 1901, Nr. 11 (Pflanzenversuche; Bildung As-haltiger Gase durch die Weinbergschnecke). — Petruschky, D. m. W. 1891, Nr. 20 (Ansäuerung des Blutes bei As-Verg. post mortem; dies gilt für Tiere und Menschen). — Th. Husemannn, D. m. W. 1892, Nr. 48 u. 50 (Arsenate sind weniger giftig als Arsenite). — Fr. Benz, Ueber den Kohlehydratstoffwechsel beim Kan. nach akuter Verg. mit arseniger Säure. Diss. Würzburg 1897. — E. Harnack, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 61 (Salamandra maculata ist gegen arsensaures Natrium sehr unempfindlich). — Osc. Loew, Ebenda Bd. **49**, 1903, p. 246 (L. hat schon 1887 in Pflüg. Arch. dieselbe Thatsache für junge Molche, Kaulquappen und Insektenlarven hervorgehoben; diese Tiere vermögen eben nicht Arsenate zu Arseniten zu reduzieren). — Carl Bloedern, Ueber die Wirkung organischer As-Verbindungen. Diss. Greifswald 1885 (die Dibenzylarsinsäure ist die giftigste organische As-Verbindung). — Rabuteau, Compt. rend. de la soc. biol. 1882, p. 195, 409 u. 443 (das Tetraäthylarsoniumjodid wirkt kurareartig). — Derselbe, Ebenda p. 491 (die Meinung von Bunsen, dass Kakodylsäure unwirksam sei, ist falsch; sie wirkt ähnlich wie Arsensäure). — D. Vitali, Boll. chim. farm. **32**, 1893, p. 257 (Arsentrisulfid wird vom Hund bei innerlicher Verabfolgung gelöst und zu Arsensäure oxydiert). — Derselbe, Ebenda 1893, p. 136 und 1896, p. 33 (Arsenik wird im Organismus des Menschen und des Hundes teilweise zu Arsensäure oxydiert). — H. Paschkis & F. Obermayer, W. m. Jb. 1888, Nr. 4, p. 117 (chemisch reines metallisches Arsen wird von der Haut und vom subkut. Gewebe aus resorbiert u. oxydiert). — A. Heffter, Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 230 (Kakodylsäure wird von Menschen z. T. in arsenige Säure und in Arsensäure umgewandelt, z. T. zu Kakodyloxyd, ja vielleicht zu Kakodyl reduziert. Besonders die Leber wirkt stark reduzierend). — G. Frank & B. Laquer, Pharmaceut. Ztg. 1902, p. 609 (As-haltige Hefe mit 0,3% As als Arzneimittel empfohlen). — Gautier, Compt. rend. de l'Ac. de Méd. 25 févr. 1902 (über Arrhenal). — A. Astruc, Compt. rend. **134**, 1902, p. 660 (Bestimmung des Arrhenals). — Marc Laffont, Compt. rend. **134**, 1902, p. 861 (die Monomethylverbindung der Arsensäure, das Arrhenal, ist 5mal giftiger als die Dimethylverbindung, d. h. als die Kakodylsäure). — Ferd. Blumenthal, Med. Woche 1902, Nr. 15 (Metaarsensäureanilid s. Atoxyl enthält 37,69% As und ist recht wenig giftig). — A. Michaelis, Liebigs Annalen Bd. **320**, 1902, p. 271 (aromatische Arsenverbindungen); vergl. ebenda Bd. **201**, p. 184; Bd. **208**, p. 1 u. Bd. **270**, p. 139. — R. Kobert, Ther. d. Gegenwart 1903, Febr. (Triphenylarsinoxychlorid ist ungiftig u. wird als solches ausgeschieden). — Loewi, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1897, p. 132 (Best. der kleinsten wirksamen Mengen am Froschherzen).

In pathologisch-anatomischer Hinsicht seien folgende Arbeiten erwähnt: Saikowski, Virch. Arch. Bd. **34**, 1865, p. 73. — R. Virchow, Ibid. Bd. **47**, p. 524 und Charité-Annalen Bd. **3**, 1876, p. 759. — Wyss, Arch. d. Heilkunde 1870, p. 17. — C. E. E. Hoffmann, Virch. Arch. Bd. **50**, 1870, p. 455. — Riedel, B. kl. W. 1870, p. 471 (Schwellung der Augenlider). — L. Heim, Veränderungen des Magens nach Verg. mit Arsenik. Inaug.-Diss. Erlangen 1880. — Filehne, Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 1. — Caillot, de Poncy & Livon, Compt. rend. **94**, 1882, p. 1366 (Bestätigung der Angaben von Cornil & Brault, dass bei akuter As-Verg. Leber, Lungen und Nieren fettig degenerieren). — Pistorius, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 188. — M. Scheinpflug, Z. f. kl. M. Bd. **9**, 1885, p. 40 u. 164. — R. Heinz, Natur u. Entstehungsart der bei As-Verg. auftretenden Gefässverlegungen. Diss. Breslau 1891 und Virch. Arch. Bd. **126**, 1891. — Heilborn, Ueber Veränderungen im Darm nach Verg. mit As, Chlorbaryum u. Phosphor. Diss. Würzburg 1891. — M. Wolkow, Virch. Arch. Bd. **127**, 1892, p. 477 (genauere Angaben über die As-Verfettung der Leber und die As-Nekrosen). — Gumprecht, D. m. W. 1893, p. 109 (genauere Angaben über die ersten Wirkungen des As auf die Nieren). — M. G. Mozkowski, Exp. Studien über die Wirk. des Arsens, Phenols u. Quecksilbers auf den Magen. Diss. Breslau 1899. — R. Elbe, Histol. Untersuchungen über die Veränderungen, besonders den vermehrten Fettgehalt der Organe bei der Jodoform- und Arsenintoxikation des

Kaninchens. Diss. Rostock 1899. — Ralph Stockmann & Greig, Journ. of Phys. **23**, 1898, Nr. 5, p. 376 (bei gesunden Kaninchen u. Hunden bewirkt das As im Knochenmark weder eine Vermehrung der roten noch der weissen Blutkörperchen, wohl aber kommt es zu fast völliger Atrophie des Fettmarkes, zu Hyperämie und zu Vermehrung der Leukoblasten). — Ralph Stockman, Brit. med. Journ. 1902, 18 oct. (über dasselbe). — Ralph Stockman & Charteris, Journ. of Pathol. and Bact. 1903, may, p. 443 (grosse Dosen As machen sogar Abnahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins; der Nutzen des As bei Leukämie, pernic. Anämie etc. beruht nicht auf einer anregenden Einwirkung aufs Knochenmark, sondern auf den antiparasitären Eigenschaften des As). — S. Bettmann, Zieglers Beitr. **23**, 1898, p. 377 (das As übt bei Kan. unbedingt einen Reiz auf das Knochenmark aus, der sich in Bildung kernhaltiger roter Blutkörperchen ausspricht). — Brouardel & Pouchet, Ann. d'hyg. publ. **14**, 1885, p. 71 (Verg. der Mutter; Tod nur des Säuglings; in ihm 5 mg As). — Alf. Pilzecker, Z. f. physiol. Ch. Bd. **41**, 1904, p. 157.

Mumifikation. K. F. H. Marx, Die Lehre von den Giften etc., Teil 2 (Göttingen 1829), p. 170. — F. Zaaijer, De Zoestand der lijken na arsenicumvergiftiging. Amsterdam 1885. Vj. f. ger. Med. [N. F.] Bd. **44**, 1886, p. 249 (die Mumif. hat gar keine Bedeutung). — Hamberg, Pharm. Ztg. f. Russland 1886, Nr. 48 u. 49 (ein Teil des As geht gasförmig verloren, ein anderer wird als Ca- und Mg-Arsenat unlöslich; darum keine Mumif.). — C. Löwig, Arsenikvergiftung u. Mumifikation. Breslau 1886. Vergl. dazu Chem.-Ztg. 1886, Nr. 92, 93, 95 und 1887, Nr. 103; Pharm. Ztg. 1886, Nr. 91 u. 92 (Jeserich). — E. v. Hofmann, W. m. W. 1886, Nr. 10—12 (ohne As ist Mumif. häufiger als mit As). — Limann, Tagebl. d. Berliner Nat.-Forsch.-Vers. 1886, p. 632 (er bestreitet die Ansicht Hofmanns).

Therapeutisches. R. W. Bunsen & Arn. Ad. Berthold, Das Eisenoxydhydrat, ein Gegengift der arsenigen Säure. Göttingen 1834. — C. H. Schulz, Schm. Jb. Bd. **20**, 1838, p. 20. — Ph. de Clermont & J. Frommel, Compt. rend. 87, 1878, p. 332. — Herm. Köhler, B. kl. W. 1869, Nr. 35, p. 373. — L. Busch, Versuche über die Behandlung der Arsenikverg. Diss. Bonn 1893. — Z. d. allgem. Oesterr. Apoth.-Vereins 1898, Nr. 31, p. 763 (Magnesiumhydroxyd als Antidot). — G. Brouardel, Étude sur l'arsénicisme. Thèse de Paris 1897. — Busscher, Arch. internat. de Pharm. **10**, 1902, p. 415.

Abb. A. Lesser, Atlas, Taf. 6, Fig. 14 u. 16 (Schweinfurter Grün). — Pistorius, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 188 (mikrosk. Bild des As-Darmes vom Hunde). — M. Scheinpflug, Z. f. kl. M. Bd. **9**, 1885, p. 40 u. 164 (schwere Darmveränderung beim Menschen). — Stockman & Greig, Journ. of Physiol. **23**, 1898, Nr. 5, p. 376 (mikrosk. farbige Bilder vom Knochenmark des Kan. bei As-Verg.). — Stockman & Charteris, Journ. of Pathol. and Bact. 1903, may, p. 443 (Mikrophotogramme vom Knochenmarke).

b) Chronische Vergiftung (Arsenicismus chronicus).

Aet. Diese Form der Verg., welche von C. Ph. Falck mit dem nur für gewisse Fälle passenden Namen Tabes arsenicalis bezeichnet wurde, kann entweder durch eine einmalige schwere oder durch vielmalige sehr leichte Intoxikation bedingt sein. Im ersten Falle setzt die Erkrankung akut ein und endet nur chronisch; im letzten ist der Anfang ein unmerklicher und der Verlauf ein sehr chronischer. Solche Fälle betreffen z. B. Menschen, welche längere Zeit arsenhaltige Nahrungs- oder Genussmittel gebrauchen, welche zu lange arzneilich Arsen nehmen, welche in Zimmern mit ausgestopften Tieren schlafen, oder in solchen mit arsenhaltigen Tapeten oder Möbeln wohnen, ferner Ausstopfer, welche fortwährend Tierbälge mit Arseniklösungen anspritzen, Arbeiter in Arsenbergwerken oder Arsenhütten, Maler, welche mit arsenhaltigen Farben lange hantieren, Schrotgiesser, welche ein Gemisch aus Blei und Arsen zu erhitzen haben etc. Selbst zeitweises Tragen

eines nur wenig arsenhaltigen Kleidungsstückes genügt, um eine chron. Verg. zu veranlassen. Die schon S. 248 erwähnte Weinvergiftung in Hyères und Hâvre und die englische Biervergiftung veranlasste ausser akuten, ja tödlichen Erkrankungen auch exquisit chronische. Dass Arbeiter in Arsenhütten arsenhaltigen Staub einatmen nnd dadurch erkranken, ist leicht verständlich. Bei arsenhaltigen Tapeten handelt es sich aber nicht um staubförmige, sondern um gasförmige Arsenverbindungen. Diese Umwandlung wird von Schimmelpilzen, die im Kleister der Tapeten feuchter Wände leben, bewirkt. Schmidt hat 13 Gattungen nachgewiesen, welche namentlich auf saurem Kleister gut gedeihen. Zu diesen gehören auch unsere gewöhnlichen Penicillium- und Aspergillusarten. Dass Penicillium glaucum und Mucor mucedo auf feuchter As_2O_3 gedeihen (Chatin), wurde schon S. 258 erwähnt. Welche Bedeutung die Thatsache der Vergasung von As-Verbindungen durch solche Schimmelpilze für die Praxis hat, mag ein Beispiel zeigen. In einer Familie in Jena waren im Laufe von sieben Jahren sechs Kinder gestorben, fast alle unter dem Anzeichen der Phosphorvergiftung. Die Eltern gerieten daher in Verdacht, sie hätten die Zahl ihrer elf Kinder durch verbrecherische Mittel verringern wollen, wurden in Anklagezustand versetzt und wären auf Grund der mit allem Nachdruck verfochtenen medizinischen, chemisch aber nicht erwiesenen Behauptung, dass Phosphorvergiftung vorliege, vom Schwurgericht Weimar möglicherweise verurteilt worden, wenn nicht noch rechtzeitig die grünen Tapeten und Wandanstriche der Wohnung einer chemischen Untersuchung auf Arsen unterzogen worden wären, da Arsen und Phosphor ähnlich wirken. Dabei stellte sich heraus, dass sechs Zimmer mit arsenhaltigen Wandfarben bemalt und beklebt waren, und dass der Arsengehalt im Kinderzimmer einer Menge entsprach, die ausreichend war, um 900 Männer oder 2800 Kinder zu töten. Da namentlich das Kinderzimmer dumpfig und feucht war, so waren die Tapeten teilweise mit dickem Schimmel bedeckt, und dieser hatte unter Entwickelung flüchtiger Arsenverbindungen die Arsenfarben zersetzt. Die Thatsache, dass Arsenverbindungen durch pflanzliche Lebewesen zersetzt werden könnten, musste auffallen, so dass es anfänglich an Widersprüchen nicht gefehlt hat. Mittlerweile ist aber diese Thatsache aufs genaueste nach biologischer und chemischer Richtung hin erforscht. Es ist das Verdienst von Gosio, in Penicillium brevicaule eine Schimmelart gefunden zu haben, deren Fähigkeit alle möglichen Arsenverbindungen zu vergasen so gross ist, dass wir diesen Pilz jetzt allgemein zum biologischen Giftnachweis benutzen und daher unten beim Nachw. nochmals zu erwähnen haben werden. Das von demselben gebildete, schon in kleinster Menge penetrant nach Knoblauch riechende Gas ist aber nicht Arsenwasserstoff, wie man früher allgemein angenommen hatte, sondern Aethylarsin. Wir haben schon oben (S. 247) erfahren, dass Schnecken ebenfalls solche riechende Arsenverbindungen bilden (Stich); jedoch ist nicht bekannt, welchen anderen Tieren diese Fähigkeit zukommt und in welcher Ausdehnung. Die Aktinie Aiptasia diaphana entwickelt zwar Knoblauchgeruch, wenn man dem Meerwasser Arsenik zusetzt; Hausmann konnte jedoch nachweisen, dass dieser Geruch lediglich unter Einwirkung der mit dieser Aktinie symbiotisch lebenden Algen zu stande

kommt. Dass das Erbrochene von mit Arsenik vergifteten Menschen nach Knoblauch riechen kann (Gumprecht), ist ebenfalls schon erwähnt worden. Es handelt sich dabei wohl um Reduktionsvorgänge, wie sie im menschlichen Darmkanal vorkommen.

Ehe wir auf die Symptome des chronischen Arsenicismus eingehen können, muss noch als Schluss unserer ätiologischen Betrachtungen die Frage erörtert werden, ob es eine Gewöhnung an Arsenik oder, was dasselbe ist, eine allmähliche Immunisierung gegen Arsenik giebt. Diese Frage ist teils mit ja, teils mit nein beantwortet worden. Es giebt in Steiermark, Tirol, in einigen Orten Russlands und der Vereinigten Staaten Menschen, welche wie ihre Vorfahren der Unsitte des gewohnheitsgemässen Arsenikessens huldigen, und die man daher Arsenikophagen nennen kann. Der älteste Bericht über solche (1822) stammt von Schallgruber und betrifft steirische Bergbewohner; ein zweiter Bericht stammt von v. Tschudi (1851 und 1853), der dritte und bekannteste von Knapp, der auf der Naturforscherversammlung in Graz (1875) einen solchen Arsenikophagen vorführte. Dieser nahm vor der Versammlung die ungeheure Menge von 420 mg Arsenik auf einmal ein. Ehe diese Leute zu einer so hohen Dose gelangen, dauert es natürlich lange, da sie nur langsam steigen. Um keine zu schnelle Wirkung zu bekommen, wird das Gift nicht in Lösung genommen und keine Flüssigkeit nachgetrunken. Aus den Staaten der Union liegt mir nur eine, meines Wissens von niemand angefochtene Mitteilung vor, die sich auf die Südstaaten bezieht und von einem Arzte stammt. Man nennt dort die Arsenikesser und -esserinnen „Dippers". Sie gehen wie die Steiermärker ganz methodisch vor. Sie beginnen mit 5 mg As_2O_3, in eine Tasse Kaffee morgens genommen, und erhöhen diese Dose nach und nach auf 180—240 mg, die zwei-, ja dreimal im Laufe eines Tages genommen werden. Ich gestehe, dass ich diese Angabe für übertrieben halte. Ein alter Arzt in New Orleans, der die Frage gründlich studiert hat, teilte noch Nachstehendes mit: „Arsenikesserinnen von sonst gesunder, normaler Konstitution, solche, die nach Ueberwindung der Anfangsschwierigkeiten, wie des Aufstossens mit Knoblauchgeruch, leichter Uebelkeit und der Eingenommenheit des Kopfes, sich mit dem Genusse des Giftes vollkommen abfinden, sind meist langlebig, obgleich sie bei dem geringsten Anlasse einem plötzlichen Tode anheimfallen mögen, was besonders bei sehr vorgeschrittenen Dippers etwas Gewöhnliches ist. Bis zum 50. Lebensjahre bewahren sie sich aber ein überaus frisches, jugendliches Aussehen, wunderbare Beweglichkeit und Geistesfrische, sind für alle ansteckenden Krankheiten immun, sowie vollkommen geschützt gegen jede Infektion. Das jähe Abbrechen der Arsenikdiät ist sicherer Tod unter den Anzeichen der Vergiftung, aber ohne nennenswerte Leiden." Soweit der Bericht des alten Arztes, welcher allerdings der Bestätigung bedarf. Jedenfalls geht trotz der Zweifel von Hausmann aus den Beobachtungen in Steiermark und der Union hervor, dass von den Arsenikessern eine für jeden anderen Menschen sicher toxische und meist tödliche Dose auf einmal genommen werden darf. Ob dies dadurch zu erklären ist, dass der Darm dieser Menschen das Gift nur wenig resorbiert, oder ob wirklich eine Immunisierung eintritt, ist unentschieden. Die Tierversuche, welche von

Roussin, Gies, Besredka, Morishima, Serono, Hausmann und von mir selbst angestellt worden sind, widersprechen sich; es scheint nur bei einzelnen Exemplaren, nicht bei einzelnen Tiergattungen möglich zu sein, eine Gewöhnung an grössere Dosen zu erzielen.

Sympt. Die bei der akuten Verg. schon erwähnten 4 Phasen der Wirkung wurden von Brouardel & Pouchet auch bei dem chronischen Arsenicismus beobachtet. Da bei den Massenvergiftungen durch Bier in England diese 4 Phasen ebenfalls unterschieden werden konnten, wollen wir sie für unsere Betrachtung gleichfalls zu Grunde legen.

I. Phase: Das Gift greift die Verdauungsorgane, mit denen es ja meist zunächst in Berührung kommt, an. Spuren desselben sind schon in diesem Stadium im Harn nachweisbar. Alle hierher gehörigen Erscheinungen sind Abschwächungen der uns schon bekannten. Wir nennen fieberhaften Magendarmkatarrh, Drücken im Magen nach dem Essen, Appetitlosigkeit, Neigung zum Erbrechen von Schleim und Galle, Status typhosus. Bei den Reichensteiner Fällen kam es auch zu Entzündung der Mundhöhlen.

II. Phase: Das Gift greift die parenchymatösen Organe der Bauch- und Brusthöhle, sowie später die Haut und die Schleimhäute der Augen etc. an. Wir betrachten diese beiden Unterabteilungen einzeln.

Von seiten der Respirationsorgane sind namentlich Katarrhe der Kehlkopfs- und Bronchialschleimhaut zu nennen, sowie ein grippeartiger Schnupfen. Das ausgeworfene Sekret ist schleimig, hie und da etwas blutig. Falls das Gift eingeatmet wurde, kann natürlich die erste Phase ganz übersprungen werden. Die Wirkung auf die Atmungsorgane kann dabei sogar Tod durch chronische Lungenleiden bedingen. So kamen in den Arsenikbergwerken von Cornwallis in den Jahren 1896—98 83 % aller Todesfälle auf Krankheiten der Atmungsorgane. Es giebt zahlreiche Fälle von leichter chron. Vergiftung durch eingenommenes oder eingeatmetes As, welche sich monatlich, ja jahrelang hauptsächlich als Kehlkopfskatarrh und Bronchitis äussern.

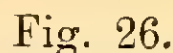
Wieder in anderen Fällen, namentlich bei der englischen Biervergiftung, traten Herz- und Leberaffektionen in den Vordergrund, namentlich bei Männern. Als Störungen von seiten des Herzens und der Zirkulationsorgane führt Geyer nach seinen Beobachtungen in Reichenstein an hydropische Ergüsse, vorzeitige Altersgangrän der Zehen, ja der Füsse und Anfälle von Arsenasthma. In einzelnen Fällen anderer Autoren kam es zu Tachykardie. Manchmal äusserte sich das Leiden auch einfach als Herzschwäche. Die Leber wird angeschoppt, fettreich und kann zu Arsendiabetes und Arsenikterus Veranlassung geben.

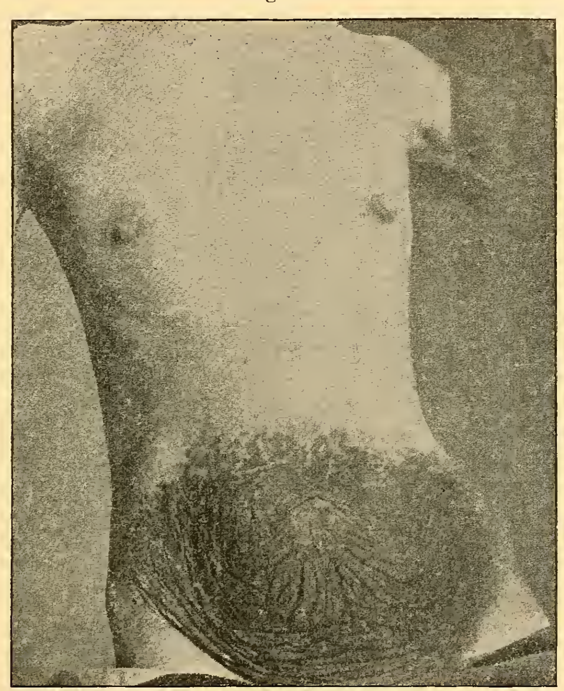
Von seiten der Schleimhäute der Sinnesorgane ist namentlich hartnäckige Conjunctivitis etwas ungemein Häufiges. Auch Zucken der Augen und Schwellung der Lider wurde in England beobachtet. Endlich ist Herpes zoster ophthalmicus gangraenosus zu nennen.

Von seiten der Haut können die verschiedenartigsten Störungen auftreten. Sie sind bedingt teils durch die gestörte Zirkulation, teils durch chronische Ernährungsstörungen, teils durch die Ausscheidung

des Giftes in der Haut und durch die Haut. In der That konnten Brouardel & Pouchet bei allen, welche unter Hauterkrankungen zu Grunde gingen, das Gift in der Haut, in den Nägeln und Haaren nachweisen. Bei den englischen Biervergiftungen will Dixon-Mann sogar Krystalle von Arsenik in abgestossenen Epidermisfetzen gefunden haben. Von Hauterkrankungen nenne ich als allerleichteste Formen Schwitzen, Haarausfall und Abschuppen der Haut. Beides kam bei den Biervergiftungen in England oft vor. In anderen Fällen kam es zu schmerzhaften Keratosen und Erythemen der Hand- und Fussflächen und zu Schwellung der kleinen Gelenke der Hände und Füsse bezw. der darüber befindlichen Hautstellen. Herpesformen wurden in England namentlich bei männlichen Patienten oft beobachtet. Rasch hebt nach französischen Beobachtungen besonders Herpes zoster pectoralis gangraenosus sowie Herpes genitalis und labialis als häufig hervor. Derselbe Autor nennt ferner universelle Pustelbildung, symmetrische Verdickung der Palmae manus, Dermatitis erythematosa bullosa generalis acuta, erythematöse und squamöse Ausschläge, Erythrodermia generalis, Urticaria und Oedema subacutum, Purpura, vesikulöse und papulöse Eruptionen, zum Teil lichenoid, cirkumpilar und lentikulär, weiter Deformitäten und Verlust der Nägel. Hutchinson will nach Arsenikverg. multiple Epitheliome haben auftreten sehen; zwischen Hyperkeratosen und Epitheliomen ist natürlich ein enger Zusammenhang. Noch unerwähnt blieb von mir bisher eine eigentümliche und in Deutschland noch vor zehn Jahren zu wenig bekannte Form der Hauterkrankung, nämlich Melanoderma arsenicosum s. Arsenmelanose. Diese Krankheitsform ist zuerst in England und Amerika von Brown, Dawis, Leszynski, dann auch in Europa von Haffter, Wyss & Fremmert, sowie von Förster beschrieben worden. Es handelt sich dabei um Einlagerung eines nicht arsenhaltigen Pigmentes, welches vorübergehend oder bleibend namentlich an Hals, Rumpf und Extremitäten auftritt. Das Auftreten eines solchen Zersetzungsproduktes kann uns nicht Wunder nehmen, seit Alfr. Marie Vrijens 1881 nachgewiesen hat, dass das Blut dasjenige Gebilde ist, welches nach Hineingelangen grosser Dosen von As in die Gefässe von diesem Gifte in besonderem Grade zerstört wird. Da wir im Blute die Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffs nicht finden, müssen wir sie ausserhalb desselben suchen. Hier finden wir sie nun in der Haut. Das Leiden befällt sowohl Kinder als Erwachsene, und zwar schon nach chron. Darreichung von Fowlerscher Lösung. Die Farbe der Haut wird schmutzig bräunlich. Wyss sah die Verfärbung auch in den Achselhöhlen, sowie in den Kniekehlen und am Anus eintreten. Mikroskopisch finden sich gelbe, rötliche, ja schwarzbraune Körnchen in den Lymphbahnen der Papillen der Kutis. Hier fand sie z. B. Ferenczi. Bei hochgradiger Melanose verschmelzen die Körner zu grösseren Klumpen. Das Pigment besitzt chemisch nur selten eine gewisse Aehnlichkeit mit Bilirubin; in anderen ähnelt es anderen Zersetzungsprodukten des Blutfarbstoffes, in noch anderen muss man es in die Gruppe der von mir als Marasmusmelanine zusammengefassten Stoffe rechnen. Nach Chauffard neigen besonders anämische Individuen dazu, rasch Melanoderma zu bekommen. Zu einem von Backer beschriebenen Falle trat das Leiden nach nur 4wöchentlichem Gebrauche von Fowlerscher Lösung bei

einem 10jährigen Mädchen auf. Rasch sah besonders an abgeheilten psoriadischen Plaques Melanose eintreten. In einem von Stadelmann beschriebenen Falle fand sich die graue Verfärbung an der Stirn, Schläfengegend, am Rücken, am vorderen Ende des Penis und am Skrotum, sowie an den Beugeseiten der Extremitäten. Einen Fall, wo umgekehrt nicht der Rücken, sondern das Abdomen pigmentiert war, sehen wir in Fig. 26. Er betrifft eine 33jährige Trinkerin. Nach Hall, von dem das Bild stammt, hatte das Pigment einen Stich ins Braungelbe. Diese Farbennuancen zeigten auch die wenigen Fälle, welche ich selbst zu sehen Gelegenheit gehabt habe. Reynolds sah





Arsenmelanose des Abdomens.

bei der englischen Bierverg. Fälle, wo einzelne Patienten das Aussehen von Mulatten, andere das von Kranken mit Addisonscher Krankheit bekamen.

Zum Schluss sei noch bemerkt, dass es Fälle von chron. As-Verg. giebt, bei welchen nur Hautveränderungen, sonst aber keinerlei krankhafte Erscheinungen die Patienten zum Arzt treibt.

III. Phase. Das Gift ergreift das Zentralnervensystem und macht, abgesehen von Kopfschmerz, Arbeitsunlust und Schwund der geistigen Leistungsfähigkeit (bis zur Verblödung), motorische und sensible Störungen. In 26 Fällen, welche Putnam beobachtete, kam es zu multipler Neuritis mit Druckempfindlichkeit, Herabsetzung der Hautsensibilität, Parästhesien der Glieder, besonders vor dem Einschlafen, veranlasst durch den Druck des Deckbettes, Taubheit in Händen und

Füssen, motorischer Schwäche, Inkoordination der Bewegungen, asymmetrischer Herabsetzung der elektrischen Muskelerregbarkeit, Schwindel und epileptiformen Anfällen. Ein besonderes Interesse erfordert die Arseniklähmung (Paralysis arsenicalis), die auch bei akuter Verg. entstehen kann. So beschrieb 1860 Blasius einen Fall, wo eine Dame nach einer in einem arsenhaltigen Tarlatankleide durchtanzten Nacht dreitägige Lähmung beider Füsse bekam. Meist entstehen jedoch die Lähmungen langsam unter Vorangehen einer Anaesthesia dolorosa arsenicalis (Marik) und halten sehr lange, ja zeitlebens an. Versuche über die Arseniklähmung an Tieren stammen von Hillefeld, Hahnemann (1786), Jäger (1808), Brodie, Smith, Thomson, Beissenhirz (1823), Seemann (1829), Dessart und von C. Alexander (1889). Beobachtungen an Menschen wurden namentlich von Imbert-Gourbeyre (1858 u. 1881), Seeligmüller (1881), Falkenheim (1888) und von Erb angestellt. Nach Imbert-Gourbeyre giebt es eine motorische und eine sensible Arsenlähmung. Dieselbe kann alle vier Extremitäten befallen und zwar nur Hände und Füsse (Paralysis arsenicalis chiropodalis), oder sie breitet sich bis zu den Ellenbogen und Knieen aus. Auch das Bild einer Hemiplegie und Hemianästhesie kann vorkommen. Auch Hyperästhesie wurde daneben beobachtet. Die Lähmung kann sich mit wirklicher Muskelatrophie der Extensoren und Flexoren verbinden. Nach Erb schreitet die Atrophie, wenn sie einmal angefangen hat, rapid weiter. Klauenförmige Verunstaltung der Hand und mumifiziertes Aussehen können dabei vorkommen. Die faradische und galvanische Erregbarkeit kann nach Seeligmüller hochgradig herabgesetzt sein, ohne gleichzeitiges Bestehen von Entartungsreaktion. Das Gleiche berichtet Da Costa. Moritz Meyer fand bei Arseniklähmung diplegische Kontraktionen. Genaueres über den Sitz der Arsenlähmung ist nach Erb nicht bekannt. Manchmal beginnt die Krankheit als multiple Neuritis. Einen sehr typischen derartigen Fall (ohne Degeneration und Entartungsreaktion) beschrieb 1890 Cutler. Derselbe betraf einen Mann, der öfter grüne arsenhaltige Papieretikettes in den Mund nahm. Zwei Fälle von ähnlicher Neuritis beschrieb gleichzeitig Barton. Sie betrafen einen Ausstopfer und dessen Frau. Nach Alexanders Versuchen lässt sich eine der an Menschen beobachteten Erkrankungsform durchaus entsprechende chron. Verg. auch an Tieren (Kaninchen) hervorrufen, sich aussprechend in Lähmung und Atrophie namentlich der Hinterbeine. Das Rückenmark solcher Tiere wurde ganz normal gefunden, wohl aber liessen sich in den Muskeln atrophierte Nerven sowie Schwellung und Atrophie des Perineuriums nachweisen. Die Muskeln degenerieren nach Alexander unabhängig von den Nerven unter der Form einer Koagulationsnekrose, welche mit Einlagerung von Kalk verbunden sein kann. Auch das letzte Jahrzehnt hat wieder wichtige Kasuistik gebracht. In einem von Thiersch beschriebenen Falle bekam ein 16jähriges Mädchen in der dritten Woche nach einer akuten Arsenikverg. Paresen, Gelenkrheumatismus, Taubheit in den Fingern und Zehen. Nach 2½ Monaten trat Muskelatrophie und völlige Lähmung der Extremitätenmuskeln ein. Nach 8 Monaten gingen die schweren Störungen wieder zurück. In einem Falle von Bonetti kam es bei einem jungen anämischen Mädchen nach 20 As-Injektionen zu therapeutischen Zwecken

zu typischer Myelitis mit Ataxie, Amyotrophie, Incontinentia urinae et alvi, Parästhesien und anderen Störungen. Nach einem Selbstmordversuch mit Arsenik, den Fachlam beschreibt, kam es schon 5 Tage nach der Vergiftung zu Paresen, die von der Peripherie nach dem Zentrum fortschritten und nach 5 Wochen ihren Höhepunkt erreichten. An den Unterextremitäten waren die Strecker, namentlich die Peronei am stärksten gelähmt; auch an den Armen war die Lähmung der Extensoren stärker als die der Flexoren. Zeitweise bestand Beugekontraktur. Einzelne Muskeln atrophierten und zeigten Entartungsreaktion. Die Patellarreflexe fehlten. Es bestanden Ataxie, Sensibilitätsstörungen und Tachykardie. Hitzig deutet das ganze Krankheitsbild als auf peripherer Neuritis beruhend. Centrale Neuritis nach Arsen beschrieben Erlitzki, Rybalkin und Henschen. Anaphrodisia arsenicalis wurde von Biett entdeckt und von Charcot benannt. Sie beruht auf Lähmung der Nerven der Geschlechtsempfindung. Isolierte Stimmbandlähmung durch Arsenik wurde 1862 von Mackenzie entdeckt und seitdem mehrfach beschrieben. Sie kommt auch nach Einatmung von Arsenikstaub vor. Kehren wir zu den Beobachtungen von Brouardel & Pouchet bei der französischen Weinverg. zurück, so ist zu sagen, dass auch diese Autoren der Arsenlähmung Beachtung schenkten. Völlige Anästhesie beobachteten sie übrigens nicht. Die Muskelparalyse beginnt nach ihnen am Extensor communis der Zehen und befällt mit Vorliebe die Muskeln der Vorderseite des Unterschenkels und bringt diese zur Atrophie. Die gelähmten Muskeln zeigten auf den mechanischen Reiz des Klopfens hin deutlich gesteigerte Erregbarkeit. Die faradische Kontraktilität war in den am stärksten ergriffenen Muskeln gänzlich vernichtet, an den übrigen herabgesetzt; die galvanische Erregbarkeit war wenigstens teilweise selbst in den schwersten Fällen erhalten. Die Sehnenreflexe fehlten im Gebiete der unteren Extremitäten. Bei der englischen Bierverg. kamen natürlich ebenfalls zahlreiche Nervenerkrankungen vor. Law, Barendt & Warrington stellen als charakteristisch für die Arsenikneuritis der englischen Fälle hin 1. plötzliches Auftreten von Parästhesien in Händen und Füssen, 2. heftige Schmerzen in der Fusssohle, besonders beim Auftreten, ferner in der Ferse und in den Ballen der grossen und kleinen Zehe, 3. Erythromelalgie an der Fusssohle, 4. keine auffallende Abnahme der Sensibilität, 5. Fehlen von Ataxie und Paresen. — In einem von Remes beobachteten Falle kam es bei einem Studenten nach 0,15 Arsenik (Selbstmordversuch) zu 3tägiger Bewusstlosigkeit mit einigen Krampfanfällen und sodann zu akutem hallucinatorischem Irresein. Trotzdem erfolgte nach 6 Wochen Heilung.

IV. Phase. Das Gift wird in der Spongiosa der Knochen als arsenigsaures Kalium abgelagert. Hier hält es sich relativ lange. Der Tod erfolgt nach vorhergegangenen Anfällen von Dyspnöe während einer schweren Ohnmacht an Herzlähmung oder sekundär infolge der Störungen der Nieren-, Leber- oder Muskelthätigkeit. In den letal verlaufenen Fällen von Brouardel & Pouchet enthielten die Knochen selbst derjenigen, welche erst in der zehnten Woche nach dem Aussetzen des Giftweines gestorben waren, noch deutlich As. Bei Versuchen von Scherlatscheff an Hunden liess sich feststellen, dass, nachdem binnen 28 Tagen 90 mg As injiziert worden war, noch 143 Tage später

As in den Schädelknochen enthalten war. Nächst den Knochen hält beim Hund das Gehirn das As am längsten zurück.

Diagn. Das Erkennen einer vereinzelt vorkommenden chron. As-Verg. kann die grössten Schwierigkeiten machen. Sie wird meist erst gesichert, nachdem der Nachw. des Giftes in Nahrungsmitteln, Genussmitteln, Gebrauchsgegenständen, Zimmerwänden oder auch in Kot, Harn, Hautschuppen, Haaren, Nägeln gelungen ist. Unter Umständen leistet die Elektrodiagnostik gute Dienste. Falls letztere auf Blei oder Arsen hinweist, entscheidet das Fehlen des Bleisaums an den Zähnen für Arsenicismus.

Progn. Sie ist oft besser als man denkt. Man verliere daher nicht die Hoffnung.

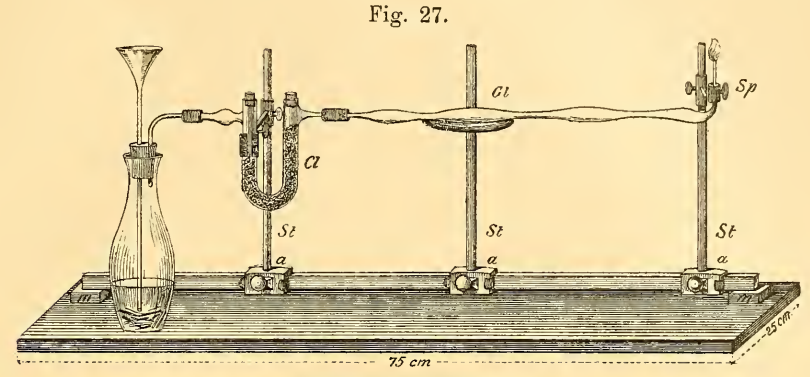
Ther. Die Behandlung ist im grossen und ganzen der bei akuter Verg. analog, nur spielen Schwitzbäder (im Glühlichtkasten) und Elektrotherapie eine grössere Rolle. Dass prophylaktisch viel mehr gethan werden kann als bisher geschehen ist, zeigen die Vorkommnisse in Frankreich und England deutlich. Die Hygiene muss immer ein offenes Auge für Verunreinigung der Nahrungs-, Genussmittel, Gebrauchsgegenstände und Farben mit As haben. Dem Arsenikessen hat man durch in den Schulen (der betreffenden Gegend) anfangende Belehrung über die Giftigkeit des Arsens entgegenzuwirken.

Nachw. Nach dem S. 243—244 Gesagten ist es selbstverständlich, dass die Anwesenheit von Arsenspuren in der Leiche noch lange nicht zu der Annahme einer Arsenvergiftung berechtigt. Wir müssen vielmehr heutzutage fordern, dass in gerichtlichen Fällen das Arsen quantitativ bestimmt wird, und dass die ermittelten Zahlen so gross sind, dass sie irgend welchen Zweifel daran, ob es sich nicht doch etwa um normales Arsen handeln könne, unterdrücken. Zum chemisch unanfechtbaren Nachw. findet das nach Zerstören der organischen Substanz mittels arsenfreier Reagentien durch energisches Schwefelwasserstoffeinleiten in der Wärme abgeschiedene und von den Metallen der gleichen Gruppe getrennte Schwefelarsen Verwendung. Es wird durch seine charakteristische hellgelbe Farbe meist sehr bald kenntlich. Da es als Schwefelarsen in Wasser und in Salzsäure unlöslich ist, wird es durch Oxydation mittels Brom, mittels Salpetersäure, mittels Schwefelsäure oder durch Schmelzen und Glühen mit Natronkarbonat und Salpeter in wasserlösliche Form gebracht und das Oxydationsmittel durch Erwärmen mittels H_2SO_4 beseitigt. Von weiteren Reaktionen zum Nachw. nenne ich die folgenden:

1. Die so erhaltene Flüssigkeit, welche das As als Arsensäure enthält, kann ohne weiteres nach der Methode von Marsh mit dem von vielen Autoren etwas modifizierten Apparate, welchen unsere Fig. 27 wiedergiebt, identifiziert werden. Das Prinzip der Methode ist folgendes: Arsensäure, arsenige Säure und die Salze beider werden durch naszierenden Wasserstoff zu freiem Arsen reduziert. Dieses vereinigt sich mit weiterem Wasserstoff zu gasförmigem Arsenwasserstoff, AsH_3, der, wie wir S. 247 sahen, sehr giftig ist und daher nicht etwa in die Zimmerluft entweichen darf. Leitet man ihn durch eine stark glühende Röhre, so zerfällt er in metallisches schwarzbraunes Arsen und in freien Wasserstoff. Nach dem Gesagten wird unser Apparat (Fig. 27) verständlich. Auf einem Brett ist eine auf zwei Klötzchen m liegende Schiene angeschraubt, auf welcher drei Stangen St angebracht sind, welche durch angebrachte Schrauben a an jedem Punkte der Schiene festgestellt werden können. Die erste der Stangen dient zur Befestigung eines Chlorkalciumrohres Cl. Die zweite trägt einen eisernen Ring zum Auflegen des aus schwer schmelzbarem Glase gefertigten Glührohres Gl. Die dritte besitzt eine Klammer zum Festhalten der aufsteigenden Glasrohrspitze Sp. In dem Kolben wird aus reinem Zink und reiner Schwefelsäure Wasserstoff, resp. falls die zugesetzte Substanz arsenhaltig ist, Arsenwasserstoff entwickelt, und dieser wird, nachdem er im Chlorkalciumrohr getrocknet ist, nach Berzelius durch die

intensive Hitze eines Brenners zerlegt, welcher unter das Glührohr Gl gebracht wird. Marsh kannte die Methode der Zerlegung in der Hitze noch nicht. Er liess den Arsenwasserstoff aus der feinen Spitze Sp ausströmen und zündete ihn an. Werden nun in die Flamme kalte Porzellanschalen gehalten, so entstehen auf diesen

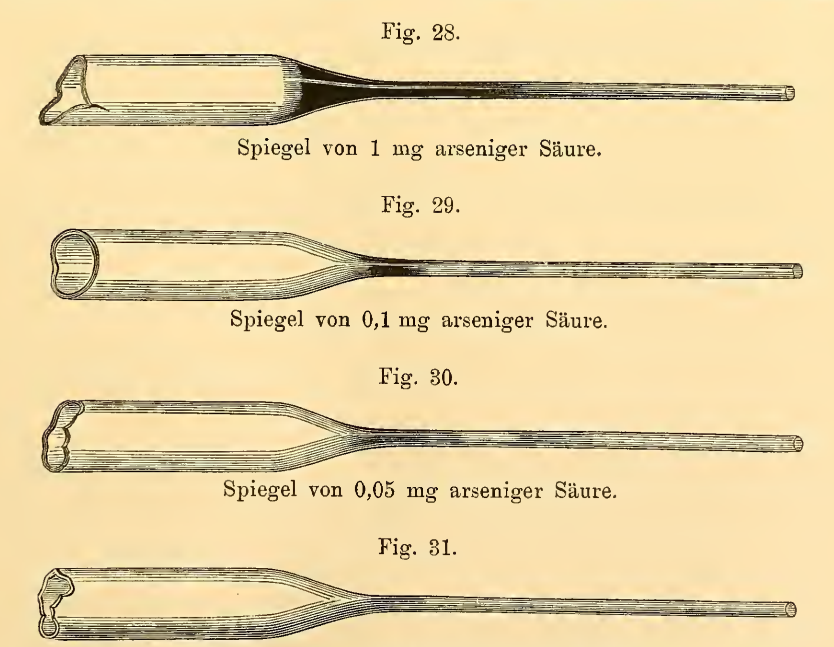
Fig. 27.



Marshscher Apparat.

durch dann unvollkommene Verbrennung des Gases dunkle Flecken. Ueber die Unterscheidung dieser Arsenflecken von den durch Antimonwasserstoff hervorgerufenen, im übrigen sehr ähnlichen, wird unten gesprochen werden. Die Entstehung der Blasen von Arsenwasserstoff im Marshschen Apparate findet nur statt,

Fig. 28.



Spiegel von 1 mg arseniger Säure.

Fig. 29.

Spiegel von 0,1 mg arseniger Säure.

Fig. 30.

Spiegel von 0,05 mg arseniger Säure.

Fig. 31.

Eben noch wahrnehmbarer Anflug von 0,01 mg arseniger Säure.

wenn man Chlorarsen, Arsenik, Arsensäure oder deren mit H_2SO_4 angesäuerte Salze hineinbringt; metallisches Arsen und Schwefelarsen geben die Entwickelung nicht. Aber auch bei Anwesenheit von Chlorarsen, Arsenik oder Arsensäure wird die Entstehung von Arsenwasserstoff verhindert durch freies Chlor, Salpetersäure, Chlorsäure und ähnliche oxydierende Körper, sowie durch

Quecksilbersalze und wahrscheinlich auch durch Salze einiger anderen Metalle. Sehr wünschenswert ist es, dass sowohl die Fleckenreaktion nach Marsh als die Glühreaktion nach Berzelius angestellt wird. Die durch das Glühen geschwärzten Glasröhrenstückchen pflegt der Chemiker den Geschworenen als Corpus delicti vorzulegen. Es ist daher notwendig, dass auch der Arzt eine Vorstellung davon hat, welcher Giftmenge ein solcher Fleck entspricht. Die vorstehende Abbildung, welche von Otto stammt, zeigt die Röhren und Flecken in natürlicher Grösse für verschiedene Mengen von arseniger Säure. Man sieht, dass Mengen von einem Zehntel Milligramm arseniger Säure noch gut wahrnehmbare Schwärzung der Glasröhre bedingen. Zur Identifizierung des Arsenspiegels und zur Unterscheidung der Arsenflecken von Antimonflecken und des Arsenwasserstoffs vom Antimonwasserstoff dienen die in nachstehender Tabelle angegebenen Reaktionen.

Nr.	Anzustellende Reaktion	Verhalten des Arsens	Verhalten des Antimons
1	Geruch der Wasserstoffverbindung	knoblauchartig	keiner
2	Aus AsH_3 bezw. SbH_3 abgeschiedener Spiegel	schwarzbraun	rein schwarz
3	Verhalten des Spiegels gegen Natriumhypochloritlösung	gelöst	nicht gelöst
4	H_2S, unter schwachem Erwärmen übergeleitet, färbt	gelb	orange
5	Die so gebildeten Sulfide mit gasförmiger HCl behandelt	bleibt ganz unverändert	verschwindet unter $SbCl_3$-Bildung
6	Ueberleiten von Luft über den erhitzten Spiegel liefert	charakt. Krystalle von Arsenik (Fig. 32)	keine solchen Krystalle
7	AsH_3 bezw. SbH_3 geleitet auf feuchtes Sublimatpapier	färbt anfangs zitronengelb, später gelbbraun	färbt anfangs und später nur graubraun
8	AsH_3 bezw. SbH_3 in konz. Silbernitratlösung 1 : 1 geleitet	gelbes $AsAg_3 . 3\,AgNO_3$	schwarzes $SbAg_3$
9	Verd. $AgNO_3$, ev. nachträglich Wasser zugefügt	schwarzes Ag als Niederschlag	schwarzes $SbAg_3$ als Niederschlag

Die letzten beiden Reaktionen stellt Gutzeit mit Silbernitrat-getränktem Papier an, wobei Gelb- bezw. Schwarzfärbung eintritt. Hat man in verdünnte Lösung von Silbernitrat eingeleitet, so erfolgt beim Einleiten folgende Umsetzung:

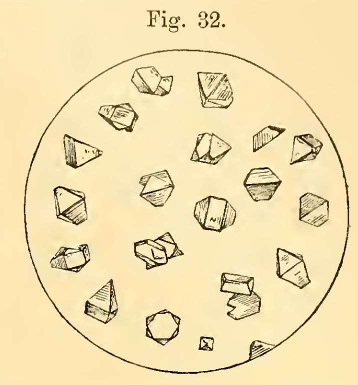
$$\underset{\text{Arsenwasserstoff}}{AsH_3} + \underset{\text{Wasser}}{3\,H_2O} + \underset{\text{Silbernitrat}}{6\,AgNO_3} = \underset{\text{Silber}}{6\,Ag} + \underset{\text{Salpetersäure}}{6\,HNO_3} + \underset{\text{Arsenige Säure}}{H_3AsO_3}.$$

Diese Formel zeigt selbst dem mit der Chemie wenig vertrauten Mediziner, dass für ein Atom As, entsprechend einem Molekül Arsenwasserstoff, sechs Atome, entsprechend 3 Molekülen Silber entstehen, d. h. es wird schon durch Spuren des fraglichen Gases eine sehr intensive schwarze Färbung und Fällung in der bis dahin farblosen Lösung vor sich gehen. Gleichzeitig wird dabei der Arsenwasserstoff wieder zu arseniger Säure oxydiert, die sofort von neuem in den Marshschen Apparat gebracht werden kann.

2. Bettendorffs Reaktion. Eine Auflösung von Zinnchlorür in rauch. HCl reduziert arsenige und Arsensäure unter Abscheidung brauner Flocken von Arsen oder festem Arsenwasserstoff.

3. Reaktion von Reinsch. In salzsaurer Lösung von arseniger Säure wird ein blankes Kupferblech grauweiss durch Bildung einer Arsen-Kupferlegierung. Auch Antimon, Quecksilber, SO_2 geben derartige Niederschläge; deshalb ist stets das Arsen daraus zu isolieren und nachzuweisen. Arsensäure muss zunächst reduziert werden. Von Kenrick ist diese Methode des Nachweises in folgender Weise modifiziert worden. Das mit dem As-Niederschlag bedeckte Kupferblech, welches die Grösse eines mikrosk. Deckgläschens nicht überschreiten darf, bringt man nach dem Auswaschen und Trocknen in eine in ein Kupferblech eingestossene kleine Vertiefung, auf welche man ein mit Wasser angefeuchtetes Deckglas legt, und erhitzt mit einer sehr schwachen Flamme. Legt man nun das Deckglas unter das Mikroskop, so sieht man deutliche Krystalle von As_2O_3, die sich in Balsam aufheben lassen.

Fig. 32.



Bei Lupenvergrösserung gezeichnete Krystalle, hervorgerufen durch Erhitzen des mit Luft überströmten Arsenspiegels, aus As_2O_3 bestehend und an die in Fig. 25 dargestellten erinnernd.

4. Arsenige Säure, durch Erhitzen mit Kohle im Glasrohr reduziert, lässt einen Arsenspiegel erscheinen. Das Gleiche wird erreicht durch Glühen mit Soda und Cyankalium.

5. Trockene As_2O_3, mit Pulver von Natriumacetat erhitzt, liefert durchdringenden Kakodylgeruch.

6. Neutrale Lösung von arseniger Säure bewirkt in Kupfersulfat einen hellgrünen Niederschlag von Scheleschem Grün ($CuHAsO_3$).

7. Zum Unterschied von arseniger Säure und Arsensäure bezw. deren Salzen dienen folgende Reaktionen:

Reaktion	Arsenige Säure	Arsensäure
Silbernitrat	gelber Niederschlag	rotbrauner Niederschlag
Schwefelwasserstoff in saurer Lösung	schon in der Kälte gelbes As_2S_3	erst beim Erwärmen gelbes As_2S_5
	beide in Schwefelalkalien löslich.	

8. Von Wichtigkeit ist namentlich für uns Mediziner der biologische As-Nachweis von Gosio. Dieser Autor fand, dass aus Arsenverbindungen durch etwa 30 verschiedene Schimmelpilze, besonders aber durch Penicillium brevicaule, ein knoblauchartig riechendes Gas in Freiheit gesetzt wird. Diese Methode zeichnet sich aus durch grosse Empfindlichkeit und bequeme Handhabung, da ein Zerstören der organischen Substanz meist überflüssig ist und eine grosse Anzahl von Proben nebeneinander ohne Zeitverlust aufgestellt werden können. Das Prüfungsobjekt wird nach feiner Zerkleinerung bezw. Lösung in Wasser mit Brotbrei innig gemischt oder auf Kartoffelstreifen gestreut und in einem mittels Watte verschlossenen Reagenzglase sterilisiert, dann von der Reinkultur des Pilzes ein wenig aufgeimpft und das Reagenzglas mit Kautschukkappe versehen bei 30° in den Brüteschrank eingestellt. Knoblauchgeruch zeigt nach 1—3 Tagen Arsen an. Antimon, Phosphor, Wismut giebt nichts damit zu Verwechselndes. In einem von mir zu begutachtenden Falle, wo ich dem Gericht eine solche beschickte Kultur eingereicht hatte, war der Geruch noch nach mehr als einem halben Jahre recht stark. Das entstehende Gas soll nach Biginelli Diäthylarsin, $As(C_2H_5)_2H$, sein.

Eine vergleichende Zusammenstellung über die Empfindlichkeit der verschiedenen As-Proben giebt die nachstehende Tabelle.

Nr.	Reaktion	Empfindlichkeitsgrenze	Autor
1	Schwefelwasserstoff	bei 1 As_2O_3 : 100000 nach 2 Min. noch gelben Niederschlag; bei 1 As_2O_3 : 1000000 nach 15 Min. gelbliche Färbung der Lösung	Curtmann
2	von Marsh	bei 1 As_2O_3 : 1000000	Chittenden & Donaldson
3	von Marsh-Strzyżowski	bei 1 As_2O_3 : 10000000	Strzyżowski
4	von Bettendorf	bei 1 As_2O_3 : 10000	Curtmann
5	von Gutzeit	bei 1 As_2O_3 : 1000000	Curtmann
6	Silbernitrat	bei 1 As_2O_3 : 200000	Scherer
7	Kupferblech	bei 1 As : 250000	Reinsch, Scherer
8	von Gosio	bei 0,01—0,001 mg As	Abel & Buttenberg
	„ „	bei 0,005—0,002 mg As	Scholtz

Bei dieser ungemeinen Empfindlichkeit ist es nicht zu verwundern, dass das Gift noch gefunden wurde, auch wenn die Exhumation erst nach 10, ja nach 14 Jahren ausgeführt wurde (Maschka, Kelp).

Zwar nicht das Gesetz, aber doch der gerichtsärztliche Usus der meisten Länder schreibt vor, bei Exhumationen auch Erde unterhalb und oberhalb des Sarges zu entnehmen und auf As zu untersuchen. E. Ludwig & Mauthner fordern mit Recht diese Bestimmung. So enthält z. B. der rote Sandboden der Vogesen nach Schlagdenhauffen & Garnier As in Form von Eisenarsenit. Dieses ist freilich in Wasser nicht löslich und kann daher auch nicht gut in gelöster Form in die Leiche gelangen. Hineingelangen von As in die Leiche aus As-haltigen Kleidungsstücken, Leichenkränzen etc. ist dagegen mehrfach vorgekommen. Führt man absichtlich in eine Leiche Lösungen von As_2O_3 ein, so kann das Gift sich, wie schon Bd. I, S. 122 erwähnt wurde, vom Magen oder vom Mastdarm aus recht verschiedenen Organen mitteilen.

Die bisher von mir noch nicht besprochene Frage, an welche Gebilde des Organismus sich das As bei Einführung in vita „verankert", ist untrennbar verbunden mit der anderen, in welchen Organen man es hauptsächlich wiederfindet. Schon Orfila hatte gesagt, As werde am reichlichsten in der Leber, weniger in der Milz, noch weniger im Herzen, den Lungen und dem Gehirn wieder gefunden. 1875 vergiftete Scolosuboff unter Gautier eine Anzahl Tiere mit Arsenik und verglich den Gehalt der verschiedenen Organe an As. Er fand, dass das Gehirn das meiste As enthielt, unter allen Umständen viel mehr als die Leber und die Muskeln. 1879 wiederholten Caillot de Poncy & Livon diese Versuche und bestätigten sie. Ritter & Schlagdenhauffen fanden das umgekehrte Verhältnis, d. h. die Hauptmenge des Giftes in der Leber und nicht im Gehirn. Garnier wiederholte, um diesen Widerspruch zu lösen, die Versuche und fand bei akut und bei chronisch vergifteten Tieren ebenfalls die Hauptmenge des Giftes in der Leber. Scolosuboff sowohl als Caillot de Poncy & Livon sprachen sich dafür aus, dass das As sich in Glycerinarsensäure verwandelt und die Glycerinphosphorsäure des Lecithins im Gehirn verdrängt. Für die Bildung von Arsenlecithin sprechen auch die Untersuchungen von Vitali (1893). Garnier verwarf diese Anschauung und will eher an eine Verankerung als Arsennuklein glauben. Chittenden kam bei einer recht umfangreichen Untersuchung 1884 zu dem Ergebnis, dass bei Tieren nach Darreichung von löslichen Arseniten eine Anhäufung des Giftes im Gehirn vorkommen kann, dass nach Darreichung von freiem Arsenik sich dagegen nur Spuren des Giftes im Gehirn nachweisen lassen. Zwei von ihm mit Smith untersuchte Fälle von vergifteten Menschen sprechen für diese Anschauung. Im ersten handelte es sich um einen Mann, welcher 9 Stunden nach dem Essen einer stark arsenikhaltigen Suppe starb. Die 1259 g schwere Leber enthielt 76 mg As_2O_3, Nieren und Blase 0,6 mg und die Hälfte des Gehirns nur eine schwache Spur des Giftes. Im zweiten Falle

handelte es sich um eine junge Frau, welche 1—2 Tage nach dem Genuss von Schweinfurter Grün starb. Auch diesmal enthielt das Gehirn nur Spuren des Giftes. Bei Tierversuchen von Bailey (1893) mit Arsenik fand sich ebenfalls die Hauptmenge des Giftes in der Leber. Die spätere Ablagerung und Unschädlichmachung des Giftes erfolgt durch Ablagerung in den Knochen als arsensaures Kalcium (Vitali, Pouchet). Aus allem Angeführten dürfen wir den Schluss ziehen, dass nur bei Ueberschwemmung des Organismus mit leicht löslichen As-Verbindungen das Gehirn mit dazu dient, das Gift abzufangen und zu verankern, vielleicht als Arsenlecithin. Bei Einführung schwer löslicher As-Verbindungen in grossen Dosen und bei Darreichung löslicher Verbindungen in kleineren, aber selbst länger fortgesetzten Dosen kommt zunächst lediglich die Leber für die Abfangung und Verankerung des Giftes wesentlich in Betracht. Mit der Frage, in welcher Form das As in der Leber verankert wird, haben sich Zeynek und Slowtzoff in den letzten Jahren beschäftigt. Sie fanden, dass namentlich Arsennukleine gebildet werden, welche recht beständige Verbindungen sind. Erst im Stadium der Entgiftung des Organismus findet eine Ablagerung als Kalciumarsenat im Knochensystem statt. Hier hat man also Aussicht das Gift noch zu finden, wenn die Eingeweide und das Gehirn nichts mehr davon enthalten.

Die quantitative Bestimmung des Arsens für unsere Zwecke hier kann auf gewichtsanalytischem und auf volumetrischem Wege erfolgen. Gewichtsanalytisch wird das As entweder als Arsentrisulfid oder als arsensaures Ammonmagnesium bestimmt. Falls der Niederschlag von As_2S_3 frei von anhaftendem Schwefel ist, so kann man denselben nach dem Trocknen bei 100° direkt wägen. Ist er nicht frei von Schwefel, so muss er zu Arsensäure oxydiert, diese mit NH_3 im Ueberschuss versetzt und mittels einer viel Chlorammonium enthaltenden Lösung von Magnesiumsulfat krystallinisch gefällt werden. Nach 12stündigem Stehen wird das Ammonmagnesiumarsenat abfiltriert, mit NH_3-Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaktion gewaschen und nach dem Trocknen bei 105 bis 110° gewogen. Es hat die Zusammensetzung $AsO_4NH_4Mg + \frac{1}{2}H_2O$. Es kann auch durch Glühen in Magnesiumpyroarsenat übergeführt und als solches gewogen werden. — Die volumetrische Bestimmung anlangend ist zu sagen, dass die arsenige Säure und ihre Salze sich in bikarbonathaltiger Lösung mit Jod titrieren lassen, wobei die arsenige Säure zu Arsensäure oxydiert wird. Die arsenikhaltige Lösung wird mit Natriumkarbonat bezw. Salzsäure genau neutralisiert und dann mit saurem kohlensaurem Natrium versetzt, worauf man etwas Stärkelösung und so lange Zehntelnormallösung von Jod zufügt, bis die blaue Farbe der Jodstärke die vollständige Oxydation der arsenigen Säure anzeigt. Die Umsetzung entspricht der (verkürzten) Formel

$$As_2O_3 + 4J + 2H_2O = As_2O_5 + 4HJ.$$

Da 4 Atome Jod 1 Molekül arseniger Säure zu oxydieren vermögen, so entspricht 1 ccm der $\frac{1}{10}$-Normaljodlösung 4,95 mg As_2O_3 oder 3,75 mg As (Mohr). Mit Hilfe dieses Verfahrens kann man sehr gut arsenige Säure bei Anwesenheit von Arsensäure, die ja nicht störend wirkt, titrieren. In einem Teile der Gesamtflüssigkeit reduziert man die Arsensäure durch schweflige Säure und bestimmt nun auch die neugebildete arsenige Säure mit. Arsensäure lässt sich übrigens massanalytisch ganz wie Phosphorsäure mittels Uransalzlösung bestimmen.

Lit. Sogenanntes normales Arsen. Arm. Gautier, Compt. rend. **129**, 1899, p. 189 u. 929; **130**, 1900, p. 284; **131**, 1900, p. 361; **134**, 1902, p. 1394; **135**, 1902, p. 812; **137**, 1903, p. 295. — Gautier & Bourcet, Chem. Cbl. 1900, II, p. 588. — Gabr. Bertrand, Compt. rend. **134**, 1902, p. 1434; **135**, 1902, p. 809; **136**, 1903, p. 1083; Bullet. Soc. Chim. Paris [3] **29**, 1903, p. 790. — F. Garrigou, Compt. rend. **135**, 1902, p. 1113. — Betreffs Hödlmoser, K. Cerny und E. Ziemke sei auf Bd. I, p. 123 verwiesen.

Gewöhnung an As_2O_3. Schallgruber, Med. Jb. d. österr. Staates Bd. **1** (Graz 1822), p. 99. — Tschudi, W. m. W. 1851, p. 453; 1853, p. 4. — E. Schäfer, Wiener Akad. Sitz.-Ber., math.-phys. Klasse, Bd. **25**, 1857, p. 489; Bd. **41**, 1860, p. 573 (Nachw. des As im Harn der Steiermärker). — Roussin, Journ. de Pharm. et de Chim. **43**, 1863, p. 119. — Werber, Deutsche Klinik 1870, p. 161. — Knapp, Tagebl. der 48. Vers. deutsch. Nat.-Forsch. u. Aerzte 1875, p. 68, 107 u. 219. — Th. Gies, Arch. exp. P. Bd. 8, 1878, p. 175 (bei kleinen Dosen Zunahme des Fetts und der Knochensubstanz der Tiere. schliesslich aber doch Verg.).

— S. Marik, W. kl. W. 1891, Nr. 31—40 u. 1892, Nr. 9—10. — Besredka, Ann. de l'Inst. Pasteur 1899, p. 193 u. 465. — K. Morishima, Arch. internat. Pharm. 7, 1900, p. 65. — Sereno, Annali di Farm. e Chim. biol. 1900, p. 299 (das Blutserum von an die 3fache tödliche Dose von As_2O_3 gewöhnten Hunde hat keine immunisierenden Eigenschaften). — Pharm. Ztg. 1901, 23. Nov. (Bericht über die Dippers). — Walth. Hausmann, D. m. W. 1903, p. 987.

Arsenmelanose etc. L. Wehlau, New York med. Rec. 1890, 12 april, p. 409. — Wyss, Haffter & Emmert, Schweizer ärztl. Korr.-Blatt 1890, Nr. 15. — Wyss & Förster, Oesterr.-Ung. Cbl. 1891, Nr. 14, p. 19. — Förster, B. kl. W. 1890, Nr. 50; Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. **25**, 1893, p. 283. — Hugo Müller, Ebenda p. 165. — Rasch, Ann. de Dermatol. et de Syph. 1893, févr. — E. Heuss, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1894, Nr. 10 (das Arsenpigment soll As enthalten). — Richardière, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. **30**, 1895, p. 118. — Hugo Holsti, Ebenda Bd. **41**, 1897, p. 408. — L. Geyer, Ebenda Bd. **43**, 1898, p. 221 (die Reichensteiner Fälle von chron. Verg. mit Melanose). — L. Nielsen, Ebenda Bd. **47**, 1899, p. 443. — Barker, Brit. med. Journ. 1900, 21 april. — E. S. Reynolds, Brit. med. Journ. 1900, 24 nov. u. 22 dec. (Abb. der Entwickelung der Melanose bei der engl. Bierverg.). — E. Stadelmann, Deutsche Aerzte-Ztg. 1901, Nr. 17, p. 389. — J. C. Muir, Journ. of Pathol. and Bact. 7, 1901, p. 420. — Arth. Hall, Brit. med. Journ. 1901, 8 june, Nr. 2110, p. 1405. — R. Kobert, Wiener Klinik 1901, Heft 4. — J. Neumann, Klin. ther. W. 1901, Nr. 45 (Arsendermatose). — Jon. Hutchinson, Arch. of Surgery **11**, 1901, Nr. 42 (Arsenikepitheliome). — Rille, W. kl. W. 1902, Nr. 17 (Hyperkeratose nach As). — Jordan, St. Petersb. med. Wochenschr. 1902, Nr. 18 (leukodermaartige Arsenmelanose). — Thimm, M. m. W. 1903, Nr. 48, p. 2122 (Arsenikerythem mit grossen Blasen). — A. Ferenczi, Gyogyaszat 1903, Nr. 52.

Nervensystem. Imbert-Gourbeyre, Des suites de l'empoisonnement arsenical. Paris 1881; Schm. Jb. Bd. **190**, p. 95. — A. Seeligmüller, D. m. W. 1881, Nr. 14—17. — Nic. Popow, Ueber die akute Myelitis toxischen Ursprungs. Inaug.-Diss. Petersburg 1882. Diese Schrift, von welcher sich in der Petersb. med. Wchschr. 1881, Nr. 36, p. 311 ein kurzer Auszug findet, bringt 3 farbige Tafeln, welche die Veränderungen des Rückenmarks nach akuter und chronischer Verg. mit Arsen, Blei und Quecksilber vorstellen sollen. F. Schulze in Bonn bezweifelt deren Richtigkeit. Vergl. F. Kreysig, Virch. Arch. Bd. **102**, 1885, p. 286 u. 299, sowie Popows Erwiderung auf Grund neuer Versuche, ebenda **113**, 1888, p. 385. — Henochen & Hildebrand, Upsala Läkareförenings, Forhandlingar **29**, 1884, Nr. 3. — W. Brégansky, Medicyna 1884, Nr. 35—36. — H. Falkenheim, Mitteil. aus der med. Klin. zu Königsberg. Leipzig 1888. — F. Peterson, Med. Record 4 aug. 1888. — P. Brouardel & G. Pouchet, Bullet. de l'Acad. de Méd. 1889, Nr. 26. — James J. Putnam, The Boston med. and surg. Journ. 1889, 7 march (26 Fälle mit schweren Nervensymptomen). — Conr. Alexander, Klin. u. exp. Beiträge zur Kenntnis der Lähmungen nach As-Verg. Habilitationsschr. Breslau 1889. — Cutler, Boston med. Journ. 1890, 13 nov., p. 463. — Sam. Barton, Lancet 1890, 10 july, p. 119. — Harik, W. kl. W. 1891, Nr. 31—40. — Erlicki & Rybalkin, Arch. f. Psych. u. Nerv. **23**, 1892, p. 861. — Schaffer, Ungar. Arch. f. Med. 1893 (Veränderungen der Nervenzellen bei Blei-, As- u. Antimonverg.). — S. E. Henschen, Virch. Jbt. 1903, I, p. 375 (Degen. der Nervenwurzeln, Schwund der Ganglienzellen im Rückenmark). — Jolly, D. m. W. 1893, Nr. 5 (As-Lähmung nach Schweinfurter Grün). — M. Bernhardt, D. m. W. 1893, Nr. 5 (ein anderer Fall von Parese der Beine nach Schweinfurter Grün). — A. R. Parsons, Dublin Journ. 1895, sept. (multiple Neuritis nach As-Pflaster). — Justus Thiersch, W. m. Bl. 1896, p. 131. — E. Lugaro, Inn. Cbl. 1897, p. 1257 (bei chron. As-Verg. an Hunden kommt es zuerst zu Veränderungen der chromatischen, dann auch der achromatischen Substanz; im ital. Original gute Abb.). — G. Brouardel, Arch. de Méd. exp. 1896, Nr. 6 (eine vortreffliche monographische Bearbeitung der As-Lähmung). — Otto Loewi, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1897, p. 132 (Wirk. auf Herznerven). — Dion. Hellin & Karl Spiro, Ebenda p. 369 (Wirk. auf Nierennerven). — F. C. Facklam, Arch. f. Psych. Bd. **31**, 1898. — E. S. Reynolds, Brit. med. Journ. 1900, 24 nov. u. 22 dec.; Lancet 1901, 19 jan.; M. m. W. 1901, Nr. 6, p. 245; D. m. W. 1901, Nr. 5, p. 31 u. Vereinsbeilage zu 1901, Nr. 12, p. 96 (As-Neuritis und Lähmungen bei der engl. Bierverg.). — E. Donetti, La Riforma medica 1900, Nr. 19 (Myelitis u. Amyotrophie nach arzneilichen Dosen). — Bury, Brit. med. Journ. 1900, 8 dec. (As-Neuritis). — Buchanan, Lancet 1901, 19 jan.

(16 Fälle von As-Neuritis). — Nathan Raw, Frank H. Barendt & W. B. Warrington, Brit. med. Journ. 1901, 5 jan. (As-Neuritis). — W. Janowski, Z. f. kl. M. Bd. 46, 1903, p. 60 (3 Fälle von As-Neuritis). — J. Kron, Neurol. Cbl. 1902, Nr. 20 (As-Lähmung). — L. Ferranini, Riforma med. 1903, Nr. 22 (3 Fälle von Bleilähmung an unteren und oberen Extremitäten). — Remes, Casop. ces. lek. 1902, p. 432. — Inn. Cbl. 1903, Nr. 44, p. 1089 (3 Fälle von As-Lähmung).

Lokalisation, Umwandlung im Organismus, Ausscheidung. L. A. Buchner, N. Repert. für Pharmacie **17**, 1868, p. 21 u. 386 (Schwefelarsenbildung kann in der Leiche binnen 2 Monaten eintreten). — Scolosuboff, Arch. de phys. norm. et pathol. 1875, p. 635. — E. Ludwig, Anzeiger der Wiener Akad. 1879, Nr. 18, p. 181 (im Gegensatz zu Scol. fand L. im Gehirn eines Selbstmörders nur 1 mg, in der etwa gleich schweren Leber aber 131 mg arsensaure Ammoniakmagnesia). — Binz & Schulz, Arch. exp. P. Bd. **11**, 1879, p. 200 (Schwingungstheorie). — S. W. Johnson & R. H. Chittenden, Americ. Chem. Journ. **2**, 1880, Nr. 5, p. 6 u. p. 225 (Leber viel reicher an As als das Gehirn). — J. Guareschi, Rivista di Chim. med. e Farm. **1**, 1883, p. 94 (im Gehirn nur Spuren von As). — E. Ludwig & J. Mauthner, W. m. Blätter 1884, Nr. 1—3 (Einwanderung von As in die Leiche aus den künstlichen Blumen im Sarge). — R. H. Chittenden, Medico-legal Journ. **2**, 1884, p. 224 u. Americ. Chem. Journ. **5**, 1884, Nr. 8 (leichtlösliche As-Verbindungen häufen sich im Gehirn an, schwerlösliche in der Leber). — Derselbe & H. E. Smith, Transact. of the Connecticut Academy **7**, 1885 (bei 2 Fällen von akuter Arsenikverg. im Gehirn fast nichts). — Schlagdenhauffen & Garnier, Compt. rend. **100**, 1885, p. 1388; Ann. d'hyg. publ. **17**, 1887, p. 28 (Eindringen aus eisenarsenithaltigem Sandboden der Vogesen in die Leiche findet nicht statt). — Hamberg, Virch. Jbt. 1888, I, p. 356 (in faulenden Gemischen bilden sich gasförmige As-Verbindungen). — A. Severi, Riforma med. 1892, sett. (über die Zeit der Elimination des As). — D. Vitali, Boll. chim. farm. **32**, 1893, p. 129; Pharmac. Ztg. 1893, p. 331 u. 339. — A. Severi, Arch. ital. de Biol. **23**, 1895, p. 261 (Widerlegung der Behauptung von Chapuis, dass bei der As-Verg. im lebenden Org. AsH_3 gebildet werde). — D. Vitali, Boll. chim. farm. **35**, 1896, p. 34. — A. Thiergardt, Ueber Aufnahme und Ansammlung von Arsen und Blei im Körper der Fische. Diss. Würzburg 1897. — Scherbatscheff, Vj. f. gerichtl. M. [3 F.] Bd. **19**, 1900, p. 203. — B. Slowtzoff, Hofmeisters Beiträge **1**, 1901, p. 281. — R. v. Zeynek, Phys. Cbl. Bd. **15**, 1901, p. 405. — Ross, Brit. med. Journ. 1902, 8 feb. (6 an Beri-Beri Leidende in Penang zeigten As-Gehalt des Haares und litten vielleicht nur an chron. As-Verg.).

Kakodylverbindungen. Lebahn, Beitr. z. Kenntn. der Kakodylsäure. Diss. Rostock 1868 (sie wirkt giftig). — Hg. Schulz, Arch. exp. P. Bd. **11**, 1879, p. 131; Chem. Ber. **12**, 1879, p. 21. — Imbert & Badel, Journ. de Pharm. et de Chim. [6 sér.] **12**, 1900, p. 553. — D. Vitali, Boll. chim. farm. 1901, ott. — A. Heffter, Schweizer W. f. Chem. u. Pharm. 1901, p. 193; Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 230. — Barthe & Péry, Chem. Cbl. 1901, I, p. 801. — D. Vitali, Boll. chim. farm. 1903, ott., p. 641 (Platinchloridzusatz verhindert beim Marshschen Apparat die Zerlegung der Kakodylsäure). — J. Bougault, Journ. de Pharm. et de Chim. 1903; Südd. Apoth.-Ztg. 1903, p. 144 (Lösung von unterphosphoriger Säure in ClH entwickelt aus kakodylsaurem Natrium Knoblauchgeruch).

Biologischer Nachweis. Ausser den in Bd. I, S. 152 schon aufgeführten Arbeiten seien noch die folgenden genannt. F. Abba, Bakt. Cbl. 2. Abt. Bd. **4**, 1898, p. 806 (die Methode von Gosio ist ausserordentlich empfindlich und ganz eindeutig). — W. Scholtz, B. kl. W. 1899, p. 913 (in den Schuppen der Haut von Psoriatikern gelang der As-Nachw. nach Marsh nicht, nach Gosio aber wohl). — De Mattei, Chem.-Ztg. 1899, Repert. p. 313 (in den Föten von As-Tieren liess sich nach Gosio leicht As nachweisen). — Abel & Buttenberg, Z. f. Hyg. u. Inf. Bd. **32**, 1899, p. 449; M. m. W. 1899, p. 682. — Schmidt, Ueber verschimmelte Tapeten. Diss. Erlangen 1900 (13 Gattungen wachsen auf saurem Kleister gut, darunter auch die üblichen Penicillium- und Aspergillusarten). — P. Biginelli, Atti dell' Ac. dei Lincei 1900, p. 200 (in eine Lösung von 1 Sublimat + 2 Salzsäure + 8 Wasser geleitet, bilden die knoblauchartigen Gase eine kryst. Verbindung). — Derselbe, Gazz. chim. ital. **31**, 1900, I, p. 58 (über dasselbe). — Alb. Maassen, Arb. a. d. Kaiserl. Gesundh.-Amte Bd. **18**, 1902, p. 475 (gewisse Schimmelpilze und Bakterien vermögen riechende gasförmige Aethylverbindungen des As, Selens und Tellurs zu bilden; der Organismus des Warmblüters vermag

nur die entsprechenden Methylverbindungen unter Umständen zu bilden). — R. Kobert, Ber. d. D. Pharm. Ges. Jg. **13**, 1903, p. 325; Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1903, Nr. 18 (Empfehlung der Gosioschen Methode für mediz. Zwecke). — Walth. Hausmann, Hofmeisters Beitr. Bd. 5, 1904, p. 397.

Chemisches. Baumert, Lehrb. d. Tox. p. 64—91 (hier auch ältere wichtige Arbeiten). — Arm. Gautier, Bull. Soc. chim. [5 sér.] 8, 1875, p. 384 (Wägung des Arsenspiegels zur Best. kleinster Mengen). — H. Hager, Pharm. Centralhalle Bd. **25**, 1884, p. 265 (Kramatomethode, d. h. Nachweismethode mit blankem Messingblech). — Ed. Reichardt, Arch. d. Pharm. Bd. **217**, 1888, H. 1 (qualit. u. quantit. Nachweis kleinster Mengen von As). — Nic. Jorban, Vergl. Unters. der wichtigeren zum Nachw. von As in Tapeten u. Gespinsten empfohlenen Methoden. Diss. Dorpat 1889 (für Hygieniker u. Medizinalbeamte). — N. P. Hamberg, Pharm. Ztg. f. Russland Jg. **25**, 1886, p. 779 u. 795. — M. J. Rossbach, Tod durch As-haltige Tapeten oder Verg. mit Phosphor? Jena 1890. — C. Friedheim & P. Michaelis, Z. f. anal. Ch. Bd. **34**, 1895, p. 505 (genauere Angaben über die Abscheidung und Wägung als arsens. Ammoniakmagnesia). — Ad. Carnot, Compt. rend. **121**, 1895, p. 20 (Wägung als Wismutarsenat). — W. D. Nikitin, Westnik obschtsch. gigieni **31**, 1896, I, 1 (die org. Subst. soll durch Kochen mit konz. H_2SO_4 unter Zusatz von Kupferoxyd zerstört werden). — O. Ducru, Compt. rend. **131**, 1900, p. 675 u. 886; Bull. Soc. Chim. **23**, 1900, p. 904; Ann. Chim. Phys. [7] **22**, 1901, p. 160 (besser als die Bildung von arsens. Ammon.-Magn. ist die Bildung von $(AsO_4)_2Co_3 + NH_3 + 7H_2O$ und Wägung als solches). — H. Weber, Z. f. anal. Ch. Bd. **39**, 1900, p. 654 (zusammenfassender Artikel). — Karl Ulrich, Zur Kenntnis der arom. Arsoniumverbindungen und der aromatischen Arsenbetaine. Diss. Rostock 1900. — M. v. Unruh, Ueber gelbes Arsen etc. Diss. Halle 1901 (unter H. Erdmann). — Conr. Stich, M. m. W. 1901, Nr. 11 (Abb. von As-Spiegeln sehr kleiner Mengen). — Edg. B. Kenrick, Journ. Americ. Chem. Soc. **24**, 1902, p. 276 (Nachw. kleinster Mengen in Form von Krystallen von As_2O_3, die aus dem Kupferblechniederschlag durch Erhitzen auf ein Deckglas sublimiert sind). — J. C. Berntrop, Z. f. anal. Ch. Bd. **41**, 1902, p. 11 (zum Abscheiden kleiner Mengen As aus Nahrungsmitteln oxydiert man mittels Brom zu Arsensäure und fällt mittels Natriumphosphat und Magnesiamixtur zusammen mit dem Ammoniummagnesiumphosphat. Später Best. nach Marsh). — Edw. Dowzard, Chem. News **86**, 1902, p. 3 (Papier, welches mit 5%iger Sublimatlösung befeuchtet und dann getrocknet ist, wird zum Nachw. von AsH_3 empfohlen; es färbt sich gelb). — Carl Pederson, Carlsberg Laborat. Meddel. 1902, p. 102 (Nachw. in Bier). — Lochmann, Pharm. Praxis 1902, Dez. (AsH_3, in Sublimatlösung geleitet, erzeugt Krystalle). — J. v. Zawidzki, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 1427 (die sauren Eigenschaften der arsenigen Säure sind so schwach wie die der Borsäure). — G. Todeschini, Boll. chim. farm. **41**, 1902, p. 185 (die Gautiersche Nachweismethode ist nicht einwandfrei). — Strzyżowski, Oesterr. Chem.-Ztg. 1904, Nr. 4 (mit blossem Auge nicht sichtbare Arsenspiegel kann man mittels Fehlingscher Lösung sichtbar machen). — A. Valeur, Chimie et Toxicologie de l'arsénic et de ses composés. Paris 1904. — C. Kippenberger, Z. f. anal. Ch. Bd. **42**, 1903, p. 509. — Ldw. Lehenbauer, Ueber den As-Gehalt unterfränkischer Wässer u. Gesteine. Diss. Würzburg 1903.

2. Die Antimonialien.

Vork. Das Antimon findet sich selten gediegen, meist als Antimonglanz oder Grauspiessglanz, Sb_2S_3, Weissspiessglanz und Senarmontit, Sb_2O_3, Rotspiessglanz, Sb_2OS_2, ferner in vielen Nickel-, Kupfer-, Blei- und Silbererzen, an Schwefel gebunden. Das reine Antimon hat nach Stock & Guttmann analog dem Arsen eine in Oel lösliche gelbe Modifikation, welche aber in der Natur nicht vorkommt.

Aet. In der Therapie geht die Benutzung der Antimonialien seit 50 Jahren rückwärts. Während 1830 noch 31 Stibiumpräparate offizinell waren und keineswegs selten verwendet wurden, sind jetzt eigentlich nur noch Brechweinstein und Goldschwefel im Gebrauch. Auch

diese beiden verdienen nach Autoren wie Kunkel und Harnack aus dem Arzneischatze gestrichen zu werden. Nur in England und Amerika finden sich noch vereinzelte Lobredner der Antimonbehandlung (N. Jameson, N. H. Warren). In der Technik wurde das Antimon statt des Arsens zur Herstellung und Fixierung von Anilinfarben in den letzten Jahrzehnten häufig benutzt und hat dadurch analog dem Arsen zu Vergiftungen Anlass gegeben. Auch der Antimonwasserstoff ähnelt in seinen Wirkungen dem Arsenwasserstoff. Noch in mancher anderen Beziehung bietet das Antimon Vergleichspunkte mit dem Arsen; in Beziehung auf verbrecherische Benutzung zu Mordzwecken steht es dem letzteren aber bei weitem nach. Das für die Toxikologie am häufigsten in Betracht kommende Präparat ist der Brechweinstein, Tartarus stibiatus s. Stibio-Kali tartaricum; seiner Struktur nach ist er weinsaures Antimonylkalium, $C_4H_4K(SbO)O_6$. Es wird durch Kochen von Weinsteinlösung mit Antimonoxyd nach folgender Formel gewonnen:

$$\underset{\text{Weinstein}}{2\left.\begin{matrix}K\\H\end{matrix}\right\}C_4H_4O_6} + \underset{\text{Antimonoxyd}}{Sb_2O_3} = \underset{\text{Brechweinstein}}{2\left.\begin{matrix}K\\SbO\end{matrix}\right\}C_4H_4O_6} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O}.$$

Der Brechweinstein löst sich in 17 Teilen Wasser. Diese Lösung schmeckt im Gegensatz zum Arsenik widerlich süss. Die Baumwollfärberei verwendet nach Lehmann & Göbel noch heute Brechweinstein zur Beizung der zu färbenden Stoffe. Früher that sie es aber in noch viel ausgedehnterem Masse. Die auf diese Weise gefärbten Stoffe bewirkten die unten zu nennenden lokalen Störungen, sei es nun, dass sie zu Hosentaschen (Kayser), Strümpfen (Sendtner) oder zu sonstigen die Haut berührenden Kleidungsstücken dienten. Bischoff fand in vielen gefärbten Garnen nicht unwesentliche Mengen von Sb. Noch weit häufiger als zum Färben wird der Brechweinstein arzneilich als Expektorans und Emeticum in allen Ländern und vereinzelt zu Ekelkuren bei Säufern benutzt. In der Hautheilkunde hat man auf Veranlassung von W. All. Jamieson zwar mehrfach Sb-Verbindungen statt der Arsenikalien zu verwenden angefangen, aber immer wieder aufgegeben. Leider ist die von den Pharmakopöen ohne Ausrufungszeichen verstattete Dose von 180—200 mg Tartarus stibiatus zu gross. Ich habe selbst nie mehr als 100 mg verordnet und meinen Schülern in Russland und Deutschland immer eingeprägt, dass eine grössere als 50 mg nicht zu verwenden und auch diese nur einmal zu verabfolgen ist. Harnack und Kunkel wollen das Mittel überhaupt nicht angewendet wissen, da es immer Gefahr bringe. In der That sind schwere Vergiftungen, ja selbst Todesfälle durch arzneiliche Brechweinsteindosen mehrfach vorgekommen. Auch absichtliche und zufällige Vergiftungen durch unser Mittel kennt die Litteratur. Von Verwechslungen ist namentlich die von Cremor tartari und Tartarus stibiatus zu nennen. Von Vergiftungen durch zufällige Verunreinigung von Nahrungsmitteln erwähne ich, dass noch 1890 durch Vermischung von Brechweinstein mit Stärkemehl in Breslau Vergiftungen von 6 Personen vorkamen. Ein zweites hierher gehöriges Salz, das Natriumsulfantimonat, Na_3SbS_4, auch Schlippesches Salz genannt, hat an Menschen noch zu keiner Antimonverg. Anlass gegeben. An Tieren

wurde es von L. Lewin geprüft, jedoch weicht es auch da vom Bilde der Antimonverg. ab. Ein drittes Präparat, das Antimonpentasulfid, Sb_2S_5, ist als Goldschwefel, Stibium sulfuratum aurantiacum ein beliebtes Arzneimittel, welches an sich ziemlich unlöslich und daher relativ unschädlich ist, aber durch Verunreinigung mit löslichen Antimonverbindungen leicht Antimonverg. veranlassen kann. Ein viertes Antimonpräparat, die Antimonbutter, $SbCl_3$, Antimontrichlorid, ist ein sehr starkes Aetzmittel, welches früher zu diesem Behufe offizinell war. Es zieht an der Luft Wasser an und zersetzt sich dabei in Salzsäure und Antimonoxychlorid, SbOCl. Seine Wirkungen ähneln daher denen der Salzsäure und brauchen hier nicht weiter besprochen zu werden. Uebrigens sind Vergiftungen damit jetzt äusserst selten. Das Antimonoxychlorid wurde früher auch als Algarotpulver bezeichnet.

Die **Wirk.** des Antimons, wie sie an Tieren nach Injektion des Natronbrechweinsteins ins Blut oder ins subkutane Gewebe zur Beobachtung kommt, ist von der des Arsens kaum zu unterscheiden (siehe daher dieses), nur tritt die Vergiftung langsamer ein; dagegen ist die Wirkung des per os eingeführten Brechweinsteins mit der des eingegebenen Arseniks nicht identisch, sondern unterscheidet sich von ihr durch stärkere lokale Reizung. Der Grund dieser Verschiedenheit ist nach Schmiedeberg darin zu suchen, dass die Sauerstoffverbindungen des Arsens leicht, die des Antimons relativ schwer resorbiert werden. Bei der starken lokalen Reizung des Magens wird auf reflektorischem Wege schon durch nicht toxische Dosen Erbrechen hervorgerufen, während Arsenik nur in toxischen Dosen Erbrechen macht und daher als Brechmittel therapeutisch nicht verwertet werden kann. Ebenso kann man mit Brechweinsteinsalben viel sicherer pustulöse Hautausschläge hervorrufen als mit Arseniksalben. In dem oben erwähnten Falle von Kayser handelte es sich um Hosentaschen aus braunrotem Baumwollstoff, die an den Oberschenkeln starke Ekzeme hervorriefen. Die Untersuchung ergab 85 mg wasserlösliche Antimonverbindungen pro 100 qcm Stoff. Nach Beseitigung der Taschen schwand das Ekzem rasch. Im Sendtnerschen Falle erzeugten rote Strümpfe bei ihren Trägern heftige Hautausschläge. Die Untersuchung ergab pro Strumpf 177 mg wasserlösliche Antimonverbindungen. Lehmann & Göbel konnten 1903 jedoch im Handel keine Stoffarten mehr nachweisen, welche mehr als Spuren von löslichem Sb enthalten hätten, und darum liegen auch keine neuen Mitteilungen über Sb-Ekzeme vor. — Die Ausscheidung des Giftes erfolgt bei innerer Darreichung zum grossen Teil vor der Resorption durch Brechdurchfall. Nach der Resorption bezw. an Versuchstieren nach der subkutanen Einverleibung erfolgt die Entgiftung durch die Nieren (Orfila), durch die Drüsen des Magendarmkanals, die Knochen, die Leber und die Haut. In der Leber und wohl auch in den Knochen kann es zeitweise unlöslich deponiert werden. Die Ablagerung in der Leber ist z. B. von Nevins, von Richardson und namentlich von Chittenden & Blake erwiesen worden, während Pouchet an diesem Organ nur Spuren des Giftes gefunden haben will. Ebenso will Pouchet auch im Gehirn und Rückenmark nur Spuren gefunden haben,

während Chittenden & Blake es darin nie vermissten. Ueber eine etwaige Bindung im Gehirn als lecithinartige Substanz ist mir nichts bekannt.

Dos. let. Die Empfindlichkeit gegen Brechweinstein ist sehr verschieden. In einem von Carpenter beschriebenen Falle vertrug ein 21jähriger Mensch etwa 10 g, von denen er natürlich die Hauptmenge rasch wieder erbrochen hat. Dosen von 2—4 g sind mehrfach überstanden worden. Andererseits kann es keinem Zweifel unterliegen, dass schon Dosen, welche unter der vom Gesetz vorgeschriebenen Maximaldose liegen, bei mehrmaliger Wiederholung den Tod herbeigeführt haben. Nachdem ich schon in der ersten Auflage dieses Lehrbuches auf meine Erfahrungen hin mich dahin ausgesprochen hatte, dass die kleinste unter Umständen tödliche Dose von Brechweinstein sich gar nicht angeben lasse und jedenfalls unter der medizinalen liegen könne, hat sich auch Harnack bei Gelegenheit der Begutachtung eines Falles kürzlich in ähnlicher Weise ausgesprochen. In Mecklenburg herrscht die gefährliche Unsitte, den Dienstboten durch Brechweinsteinzusatz zu Speisen das Naschen abgewöhnen zu wollen. Diese Kur ist gesetzlich verboten und gefährlich. Auch bei Potatoren kann bei der Ekelkur schon nach Dosen unter 0,1 g bei oftmaliger Wiederholung tödlicher Kollaps erfolgen. Die Litteratur weiss von 2 Todesfällen bei Kindern nach Dosen von 30 mg zu berichten. Wenn die erlaubte Dose von 0,2 oft schadlos blieb, so liegt es nur daran, dass für gewöhnlich dieselbe fast quantitativ durch Erbrechen wieder entleert wird (Radziejewski).

Die **Sympt.** der innerlichen Brechweinsteinvergiftung beim Menschen sind Uebelkeit, metallischer Geschmack, reichliche Expektoration, unstillbares Erbrechen, Schmerzen im Munde und Schlunde, Anschwellung der Lippen, Bläschenbildung am Gaumen und Schlundkopf, starke Salivation, heftige Magen- und Leibschmerzen, choleraartige oder dysenterische wässerige Durchfälle; starke Pulsbeschleunigung, dann Sinken desselben und der Respiration; Kälte der Haut, Schwindel, Bewusstlosigkeit, Wadenkrämpfe, allgemeine Konvulsionen, Kollaps durch Herzlähmung. Nachkrankheiten des Magendarmkanales bleiben oft zurück. Bei subkutan (z. B. mit weinsaurem Antimonoxydnatrium) vergifteten Hunden und Katzen tritt ebenfalls starkes Erbrechen ein, weil das Sb durch die Magenschleimhaut reichlich ausgeschieden wird, wie die Untersuchung des Erbrochenen lehrt. Das Erbrechen tritt nach subkutaner Einspritzung auch bei Fröschen in heftiger Weise auf (Soloweitschyk). Bei den Warmblütern kommt es bald nach dem Erbrechen auch zu ruhrartigen Sb-haltigen Durchfällen, wie schon Magendie fand. Die Untersuchung der Zirkulationsorgane zeigt, dass namentlich die vasokonstriktorischen Splanchnikusfasern peripher gelähmt sind. Die damit zusammenhängende starke Erweiterung der Darmgefässe bringt den Blutdruck zum raschen Absinken und lässt die Darmschleimhaut intensiv gerötet erscheinen. Wir haben beim Arsen Analoges zu berichten gehabt. Die gleichzeitige Schwächung des Herzens (Ackermann) bei erweiterten Gefässen führt zum Tode durch Kollaps. Die paralytische Wirk. auf die Konstriktoren der Darmgefässe begünstigt natürlich die mit der Ausscheidung durch die Darmschleimhaut verbundenen entzündlichen Veränderungen der

Darmschleimhaut und die ruhrartigen Durchfälle. Die Substanz der quergestreiften Muskulatur wird langsam in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt (Kobert). Die Körpertemperatur sinkt (Ackermann). Der Glykogenvorrat der Leber schwindet, indem sich Zucker daraus bildet, der unter Umständen im Harn nachweisbar ist.

Die äusserliche Vergiftung durch Tragen Sb-haltiger Kleidungsstücke dicht auf der Haut verläuft naturgemäss subakut und äussert sich, wie schon oben erwähnt wurde, als lokal auftretende Hautreizung in Form von Ekzemen. Früher war Einreibung von Pockensalbe, d. h. von Unguentum Tartari stibiati, eine häufige ärztliche Massnahme namentlich in Irrenanstalten. Dabei kam es, abgesehen von furchtbaren äusserlichen Schädigungen, über die man in Lewins „Nebenwirkungen" ausführliche Berichte findet, natürlich allmählich auch zur Resorption des Giftes und zur Entfaltung entfernter Wirkungen. An Tieren lässt sich dies leicht darthun. Das dadurch erzielte Krankheitsbild bildet den Uebergang zu der chronischen Verg.

Die chronische Vergiftung kann ausser durch länger fortgesetzte Einreibungen auch durch oftmaliges Eingeben kleiner Dosen zu stande kommen, so z. B. bei der Ekelkur der Säufer und bei Arbeitern, welche Sb-haltigem Staube ausgesetzt sind. Von antimonhaltigen viel benutzten Gemischen, deren Herstellung und Bearbeitung solchen Staub liefern könnte, nenne ich z. B. Britanniametall, welches aus 1 Teil Antimon und 4 Teilen Zinn besteht, und Letternmetall, welches 1 Teil Antimon und 4 Teile Blei enthält. Dass mit Antimonfarben versehene Stoffe, namentlich Plüsche, ebenfalls erheblichen Giftstaub verursachen können, ist selbstverständlich. Von Nobiling und anderen liegen wichtige Selbstversuche vor, nach denen nicht nur Katarrh und Entzündung des Mundes, Rachens, Magens, sondern auch Marasmus, Albuminurie, Glykosurie, Herzschwäche, Schwindel und Ohnmachtsanfälle eintreten können. Von sonstigen Symptomen ist namentlich Schwellung der Leber durch Fetteinlagerung zu nennen.

Die **Sekt.** zeigt bei akuter und chronischer Verg. neben der Entzündung der ersten Wege, welche der beim Arsenik ähnlich ist, sogen. fettige Degeneration der Organe, besonders der Leber; sehr charakteristisch sind die mitunter vorkommenden Pusteln, Aphthen und Geschwürchen im Mund, Oesophagus und Magen; weniger häufig sind Entzündung und Hepatisation der Lunge. Veränderungen im Centralnervensystem treten bei subakuter und chronischer Verg. hervor. So fand Schaffer Degeneration der Ganglienzellen und Zerklüftung der Chromatinfäden. Bei längerer Dauer dürften auch in den peripheren Nerven und in den Muskeln degenerative Prozesse eintreten.

Die **Ther.** besteht in Ausspülung des Magens und Darms (selbst nach subkutaner Verg.), sowie in Darreichung von Gerbstoffen, welche das Antimon als gerbsaures Antimonoxyd fällen und dadurch schwerer resorbierbar machen. Den gebildeten Niederschlag muss man natürlich dann entfernen. Auch Analeptika sind oft nötig. Die Genesung erfolgt manchmal noch in verzweifelten Fällen. Magnesia, Eiweiss und Milch sind mit Vorteil gegeben worden, solange noch kein Gerbmittel zur Hand war. Ob bei chronischer Vergiftung Schwitzbäder

im Lichtkasten von Nutzen sind, ist nicht genügend untersucht. Prophylaktisch empfehlen Harnack und Kunkel die völlige Beseitigung der Antimonialien aus dem Arzneischatze. Ich halte diesen Vorschlag für zu weit gehend, fordere aber die Herabsetzung der Maximaldosen des Brechweinsteins, und empfehle klinischen und pharmakologischen Lehrern, die Gefahren der Brechweinsteinkuren gehörig zu besprechen. Die Medizinalpolizei hat darauf zu dringen, dass in Gebrauchsgegenständen und Farben Antimon in löslicher Form nicht enthalten ist, und dass Arbeiter vor antimonhaltigem Staube und Antimondämpfen geschützt werden. In Nahrungs- und Genussmitteln darf selbstverständlich Sb überhaupt nicht vorkommen. Die Benutzung zu Naschkuren ist streng zu bestrafen.

Nachw. Man verfährt zunächst gerade so wie beim Arsen, d. h. man zerstört die organischen Substanzen nach Fresenius-Babo (vergl. Bd. I, S. 145).

1. Nun fällt man nach Vertreiben des Chlors und Abstumpfen der Salzsäure das in Lösung befindliche Antimontrichlorid, $SbCl_3$, mittels Schwefelwasserstoff. Während bei Arsen ein hellgelber Niederschlag entsteht, entsteht hier ein orangefarbener von Antimontrisulfid, Sb_2S_3. Dieser Niederschlag ist wie der aus Schwefelarsen bestehende in Schwefelammon löslich. Aus dieser Lösung fällen Mineralsäuren orangerotes Antimonpentasulfid. Durch Kochen mit Salzsäure kann man im Gegensatz zum Schwefelarsen den Schwefel (als H_2S) entfernen und wieder das Trichlorid gewinnen, mit dem die folgenden weiteren Reaktionen angestellt werden.

2. Man reduziert im Marshschen Apparate zu Antimonwasserstoff, SbH_3, und erzeugt in analoger Weise wie beim Arsen einen Antimonspiegel und Antimonflecken. Ueber die Unterscheidung dieser von den beim Arsen entstehenden ist schon S. 270 gesprochen worden. Die geringere Beständigkeit des Antimonwasserstoffes zeigt sich schon darin, dass er sich bereits zersetzt, wenn er über Kaliumhydroxyd geleitet wird.

3. Beim Einleiten des Antimonwasserstoffes in Lösung von Silbersalzen, z. B. von Silbersulfat, bekommt man einen ähnlichen schwarzen Niederschlag wie beim Arsen. Filtriert man jedoch in beiden Fällen von dem entstandenen schwarzen Niederschlage ab, so ergiebt sich sofort ein Unterschied sowohl beider Niederschläge als beider Filtrate; denn der Arsenniederschlag besteht nur aus metallischem Silber; der Antimonniederschlag dagegen entsteht nach folgender Formel:

$$2\,SbH_3 + 3\,Ag_2SO_4 = 2\,Sb + 6\,Ag + 3\,H_2SO_4 = 2\,Ag_3Sb + 3\,H_2SO_4,$$

d. h. er besteht aus Antimon und Silber resp. aus Antimonsilber. Ebenso verschieden sind demgemäss auch die beiden Filtrate, denn das Arsenfiltrat enthält alles Arsen, das Antimonfiltrat aber gar kein Antimon. Setzt man daher beiderseits Ammoniak zu (tropfenweis), so entsteht im Arsenfiltrat ein gelber Niederschlag von arsenigsaurem Silber, im Antimonfiltrat aber nichts. Aus den schwarzen Niederschlägen kann man mit heisser Weinsäurelösung im letzten Falle leicht Antimon extrahieren, im ersten aber nichts.

4. Lösliche Antimonsalze geben mit Wasser weissliche Niederschläge von basischen Antimonsalzen, welche im Gegensatz zu basischen Wismutsalzen in Weinsäure löslich sind. Das Antimontrichlorid z. B. lässt beim Lösen und Verdünnen die Verbindung $Sb_2O_3 . 2\,SbOCl$ ausfallen.

5. Ammoniak fällt aus Lösungen von $SbCl_3$ weisses Antimonhydroxyd, $Sb(OH)_3$.

6. Kalilauge bedingt die gleiche Fällung. Der Niederschlag löst sich im Ueberschuss des Fällungsmittels zu $SbO . OK$, d. h. zu metaantimonigsaurem Kalium.

7. Bringt man die Lösung der zu prüfenden Substanz auf Platinblech mit einem Zinkstückchen und etwas Salzsäure zusammen, so entsteht auf dem Platinblech ein matter schwarzer Fleck von Antimonmetall, welcher fest am Platin haftet. Diese Reaktion tritt noch bei 30000facher Verdünnung ein. Der schwarze Fleck ist nicht in Wasser, auch nicht in Salzsäure löslich, wohl aber nach dem Befeuchten mit Jodtinktur.

Die quantitative Bestimmung des Sb geschieht meist durch Wägung als Antimontrisulfid und als Antimonylantimonat. Das Trisulfid wird aus der verdünnten schwach sauren Lösung durch anhaltendes Einleiten von H_2S gefällt, der Niederschlag gesammelt, ausgewaschen, bei 100° getrocknet und gewogen. Da leicht etwas Schwefel beigemischt ist, hat man sich schliesslich noch darüber zu vergewissern und den Schwefel mit warmem Schwefelkohlenstoff zu extrahieren. Von massanalytischen Methoden zur Bestimmung des Antimons ist diejenige die beste, welche sich auf die Ueberführung des in alkalischer Lösung befindlichen Oxydes durch Jod in Antimonsäure unter gleichzeitiger Bildung von Jodwasserstoffsäure gründet. Die von Classen eingeführte elektrolytische Bestimmungsmethode wurde zuerst von Chittenden & Blake für toxikologische Zwecke verwertet. Beim Harn liess sie sich sogar ohne Zerstörung der organischen Substanz, lediglich unter Zusatz von verd. Schwefelsäure, verwenden. Die Organe wurden nach Fresenius-Babo zerstört, der Schwefelwasserstoffniederschlag in Natriummonosulfid gelöst und so der Elektrolyse bis zum Eintritt saurer Reaktion unterworfen. Die Analysen der Versuchstiere ergaben, dass ein Teil des Sb rasch mit dem Harn ausgeschieden wird, wie dies schon Orfila angegeben hat. Das übrige findet sich in der Leber, dem Gehirn, den Brustorganen, den Nieren, dem Magen, Dünndarm, Dickdarm, den Speicheldrüsen und den Muskeln. Die höchste von Chittenden & Blake gefundene Menge in der Leber betrifft eine Katze, welche nach 120 mg Brechweinstein subkutan binnen 2 Stunden starb und bei welcher die Leber in 100 g frischer Substanz 12,2 mg Sb enthielt. Pouchet fand das Gift in Knochen, Haut, Haaren und vornehmlich im Darmtraktus. Schon Radziejewski hatte behauptet, dass selbst nach intravenöser Einführung mehr als 50% des Giftes allein durch Erbrechen entleert werden können. In der Leber und den Knochen kann das Sb unter Umständen noch monatelang nach dem Aussetzen der Darreichung angetroffen werden.

Lit. Eine Zusammenstellung über 37 Fälle von Sb-Vergiftungen findet sich bei Taylor (siehe Bd. I, S. 7). — Magendie, De l'influence de l'émétique etc. Paris 1813. — Millon & Laveran, Compt. rend. **21**, 1845, p. 637. — Mayrhofer, Hellers Arch. Bd. 3, 1846, p. 356. — Gust. Zimmermann, Meletemata de Antimonio. Diss. Dorpat 1849. — W. B. Richardson, Americ. Journ. of med. Sciences **33**, 1857, p. 266 (Ablagerung in der Leber). — Ackermann, Virch. Arch. Bd. **25**, 1862, p. 531. — Salkowski, Ebenda Bd. **34**, 1865, p. 73. — Nobiling, Z. f. Biol. Bd. **4**, 1868, p. 40. — Buchheim & Eisenmenger, Eckhards Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. **5**, 1869, p. 73. — Radziejewski, Arch. An. u. Phys. 1871, p. 476. — Kleimann & Simonowitsch, Pflüg. Arch. Bd. **5**, 1872, p. 280. — E. Harnack, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1875, p. 44. — Gaethgens, Med. Cbl. 1876, Nr. 18, p. 321. — F. A. Falck, Arch. exp. P. Bd. **7**, 1877, p. 399 (Kritik der Stoffwechselversuche von Gaethgens). — L. Lewin, Virch. Arch. Bd. **74**, 1878, p. 220. — F. Hoppe-Seyler, Z. f. physiol. Ch. Bd. **2**, 1878, p. 167 (Best. des Sb als Schwefelantimon). — Is. Soloweitschyk, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 438. — R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1881, p. 37. — Kayser, Rep. f. anal. Ch. Jg. 1883, p. 121. — Bischoff, Ebenda Jg. 1883, p. 305. — Pharm. Journ. and Trans. 1884, 5 jan., p. 539 (2 Todesfälle von Kindern nach Dosen von 30 mg Antimonoxyd). — Stratton Carpenter, Dublin. Journ. of med. Sc. 1884, oct., p. 355. — Classen, Chem. Ber. Jg. **17**, 1884, p. 2474 u. Jg. **18**, 1885, p. 1104. — F. Rasching, Ebenda Jg. **18**, 1885, p. 2743 (Aufschliessen der Schwefelantimonfällung mittels NH_3 u. H_2O_2). — L. Zambelli & E. Luzzatto, Annali di Chim. 1886, p. 229 (Trennung der H_2S-Niederschläge von As u. Sb mittels H_2O_2). — Olszewski, Monschr. f. Ch. 1886, p. 371 (SbH_3 zersetzt sich leicht). — F. Muck, Z. f. anal. Ch. Bd. **26**, 1887, p. 600 (Behandlung des Schwefelantimons bei der quant. Best.). — R. H. Chittenden & J. A. Blake, Studies from the Laborat. of physiol. Chemistry; Sheffield scientific school of Yale University **2**, 1887, p. 68; Chem. Ber. Jg. **21**, 1888, p. 257 Ref. — Dunstan & E. Boole, Pharm. Journ. and Trans. 1888, p. 385 (titrimetr. Best. des Brechweinsteins). — O. Koehler, Arch. der Pharmacie Bd. **227**, 1889, p. 406 (quant. Trennung von As u. Sb). — E. Pieszczek, Ebenda Bd. **229**, 1891, p. 667. — Sendtner, Arch. f. Hyg. Bd. **17**, 1893, p. 429. — R. Schaffer, Ungar. Arch. f. Med. Bd. **2**, 1893, H. 1. — P. F. Nowljanski, Pathol.-anat. Veränderungen der Lungen u. des Magendarmtraktus bei Tieren nach langdauerndem Gebrauche von Sb-Präparaten in kleinen Dosen. Diss. St. Petersburg 1900. Russisch. — Franz Goebel, Ueber das Vor-

kommen löslicher Sb-Verbindungen in Kleidungsstoffen. Diss. Würzburg 1900. — G. Baudran, Ann. Chim. Phys. **19**, 1900, p. 536; Chem. Cbl. 1900, Bd. I, p. 965 u. 536 (ausführliche Abhandlung über die verschiedenen Brechweinsteine, mit Bemerkungen von Prunier). — E. Harnack, Vj. f. ger. M. [3 F.] Bd. **21**, 1901. — G. Denigès, Compt. rend. **133**, 1901, p. 815 (Zerstörung der org. Substanz für den Nachw. von As u. Sb). — G. Pouchet, Compt. rend. **133**, 1902, p. 526. — K. B. Lehmann & Fr. Göbel, Arch. f. Hyg. Bd. **43**, 1903, p. 116. — Alfr. Stock & Osk. Guttmann, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 1957 (Zersetzung des SbH_3). — Fr. Clemm, Ein Beitrag zur Lehre von den Antimonvergiftungen. Diss. Berlin 1904.

Ueber Antimonwasserstoff wird im Anschluss an Arsenwasserstoff bei den Blutgiften gesprochen werden.

3. Phosphor.

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Die Geschichte des Phosphorismus acutus und chronicus beginnt nicht mit der Entdeckung des P, sondern 150 Jahre später, nämlich erst mit der Erfindung der P-Zündhölzchen (1833). Als Ausgangspunkt für die Darstellung des P hat man bis vor 20 Jahren nur Knochenasche benutzt. Jetzt nötigt aber der hohe Preis der Knochen auch aus mineralischen Kalciumphosphaten das freie Element darzustellen. Eine genaue Beschreibung dieses interessanten Prozesses hat 1890 Readman geliefert. Es handelt sich dabei zunächst darum, die Phosphorsäure frei zu machen und zu lösen, die Lösung zu konzentrieren, von Gips zu befreien, ihr sodann durch Erhitzen mit Kohle nach vorherigem Trocknen den Sauerstoff zu entziehen und den P, der nur teilweise frei wird, durch Destillation abzutrennen. Alsdann wird der P mit Kaliumbichromatlösung und Schwefelsäure raffiniert, d. h. von allen Oxydationsstufen befreit und eventuell nochmals destilliert. Bei allen diesen Manipulationen können Vergiftungen vorkommen. Die Darstellung aus Knochen ist natürlich ganz analog und ebenso gefährlich. Zum Glück giebt es in Europa nicht viele P-Fabriken, nämlich zwei in England (eine rein englische bei Birmingham und eine einer amerikanischen Gesellschaft gehörige bei Liverpool), eine in Frankreich (in Lyon), eine in Schweden, aber mehrere in Russland. Die erste russische wurde 1868 in Kaluga errichtet. Seit 1885 exportiert Russland sogar P besonders nach Deutschland. Die Gesamtproduktion an russischem P betrug 1890 bereits 11 382 Pud. Die Gesamtproduktion aller Länder dürfte pro Jahr jetzt 15 000 Doppelzentner betragen. Weit mehr Gefahren noch als die P-Fabriken bieten die Zündhölzchenfabriken, soweit sie den gewöhnlichen Phosphor verwenden. Zum Glück nimmt die Zahl dieser Fabriken beständig ab. In Russland beträgt ihre Zahl nach der letzten Zählung 240 mit 8500 Arbeitern (leider meist Kindern!); in Deutschland giebt es 83 solche Fabriken. Noch verhängnisvoller als die Existenz der genannten Fabriken ist für das öffentliche Wohl die Zugängigkeit der gewöhnlichen P-Zündhölzchen für jedermann in einzelnen Ländern, zu denen leider auch Deutschland noch gehört.

Der ganz frisch hergestellte chemisch reine P ist weiss, wird aber

am Lichte bald gelb. Im Gegensatz zu diesem gewöhnlichen oder krystallinischen P existiert eine zweite durch Erhitzen im sauerstofffreien Raume auf 260° gewonnene Modifikation, die roter oder amorpher P heisst und 1845 von Schrötter in Wien entdeckt wurde. Sie ist unendlich viel weniger giftig als die gelbe Modifikation und sollte daher ausschliesslich zur Zündholzfabrikation verwendet werden. Man nennt solche Zündhölzer, die 1852 von Böttger in Deutschland erfunden wurden, bekanntlich schwedische. Der Phosphor befindet sich bei ihnen nicht am Hölzchen, sondern an der Reibfläche, während der Kopf des Hölzchens chlorsaures Kali (mit oder ohne Zusatz eines chromsauren Salzes) als leicht sauerstoffabgebende Masse enthält. Eine dritte Modifikation, welche man schwarzen, metallischen oder rhomboëdrischen P nennt, hat für uns hier wenig Bedeutung.

Am 22. April 1903 wurde vom Deutschen Reichstag ein Gesetz angenommen und am 10. Mai publiziert, wonach die Verwendung von weissem oder gelbem Phosphor zur Herstellung von Zündhölzchen nur noch bis zum 1. Januar 1907 gestattet ist. Wir Mediziner müssen dies Gesetz mit Freuden begrüssen, da es die Gelegenheitsursache zu einer der bedenklichsten Gewerbevergiftungen beseitigt, die einem Berichte der Chemikerzeitung zufolge im vorigen Jahrzehnt in einzelnen Schweizer Fabriken bis 40 % der Arbeiter krank machte. Der Oberländer Pfarrer Stettler berichtet sogar, dass die statistischen Angaben noch hinter der Wahrheit zurückgeblieben sind. So können wir uns nicht wundern, dass die Schweiz zuerst den Versuch gemacht hat, die Fabrikation und den Verkauf von gewöhnlichen Phosphorzündhölzchen ganz zu verbieten. Leider musste dies Verbot nach einigen Jahren wieder rückgängig gemacht werden. In der Zündhölzchenfabrik in Hitdorf bei Solingen wurde noch 1901 eine sehr grosse Anzahl von Erkrankungen, welche wir weiter unten beim Phosphorismus chronicus besprechen werden, amtlich festgestellt und damit gezeigt, dass auch bei uns das gänzliche Verbot der gewöhnlichen Zündhölzchen wünschenswert ist. In Finnland ist dies Verbot schon 1872 eingeführt und hat sehr segensreich gewirkt. Auch in Schweden ist man längst dazu übergegangen, meist P-freie Zündhölzchen zu verwenden. Wahrscheinlich wird bei uns das Phosphorsesquisulfid, P_4S_3, den weissen P zum Teil ersetzen. Allerdings ist auch dieses nicht ganz ungiftig; es ist jedoch zu Mord- und Selbstmordzwecken nicht verwendbar. Zur Zündhölzchendarstellung wird es leider mit dem explosibeln und giftigen chlorsauren Kalium vermischt angewendet. H. Sevène & D. Cahen in Paris empfehlen diese Mischung aufs wärmste. Jettel erklärt sie für sehr wenig brauchbar und recht feuergefährlich. Die relative Menge des P in der Zündmasse der gewöhnlichen Zündhölzchen ist in den meisten Staaten gesetzlich geregelt. So darf dieselbe in Holland nur 5% P enthalten. In Belgien darf sie 8 % davon enthalten, in Deutschland 10 % und in England sogar noch mehr. Darum sind Erkrankungen der Arbeiter, welche mit solchen Massen zu hantieren haben, in England häufiger als auf dem Kontinent. Von Thorpe, Oliver & Cuningham ist dies in einem amtlichen Berichte 1900 offen ausgesprochen worden. Die als Rattengift häufig verwendete Phosphorlatwerge (mit 2—4% P) bringt nicht nur die Darsteller der Latwerge, sondern oft auch die Insassen der

Wohnung, wo sie verwendet wird, in Gefahr. Es wäre daher das richtigste, mit den P-Zündhölzchen auch die P-Latwerge zu verbieten. Die Gewerbeerkrankung bei Herstellung beider äussert sich fast immer in Form der sogen. Phosphornekrose. In Oesterreich kamen von 1881—1901 davon nicht weniger als 170 Fälle zur amtlichen Anzeige, meist aus Böhmen und Steiermark; die Zahl der wirklich vorgekommenen ist noch weit grösser. Bei uns kommen immer nur vereinzelte Fälle von P-Nekrose vor. Ausser bei der Herstellung von Zündmasse als Gewerbeverg. kamen früher auch Fälle von Medizinalverg. durch P vor, weil man zu grosse Dosen anwandte. Seit die Maximaldose von 15 auf 10 und dann sogar auf 1 mg mit Recht herabgesetzt ist, ist dies besser geworden. Zu Mord, namentlich aber zu Kindabtreibung und Selbstmord ist der P oft verwandt worden, weil er in Gestalt der Zündhölzchen immer so bequem für jedermann zugängig war. Nach amtlichen Erhebungen in Oesterreich ist die Verwendung dieses Giftes zu abortiven und selbstmörderischen Zwecken dort sogar in Zunahme begriffen. So berichtet z. B. Plavec 1904 folgendes: „In Prag wurde während der letzten 10 Jahre die akute Phosphorintoxikation zu einer so beliebten Methode des Selbstmordes, dass ihr jährlicher Ausweis jenen der grössten Staaten der Welt vielfach übertrifft. Trotz der traurigen Berichte, welche die Tagesblätter darüber bringen, nimmt die Vorliebe für diese Methode des Selbstmordes stetig zu. In den 80er Jahren betrug die Zahl der im Allgemeinen Krankenhause in Prag behandelten Fälle jährlich ungefähr 25, im Jahre 1897 dagegen 71, im Jahre 1898 noch mehr, nämlich 94, und im Jahre 1901 stieg sie auf 127, um im Jahre 1902 ungefähr ebensoviel zu betragen. Ausserdem werden auch in den übrigen Prager Krankenhäusern P-Vergiftungen aufgenommen, die also in obige Zahlen nicht mit eingeschlossen sind.“ Die Mortalität betrug nach Plavec in Prag bis zum Jahre 1870 etwa 80%; dann sank sie langsam auf 50—45%. In Preussen machten im Jahre 1869 die P-Vergiftungen 10% aller amtlich gemeldeten Vergiftungen aus, in Frankreich für die Jahre 1851—1871 33% aller Vergiftungen. Die durchschnittliche Mortalität aller in der Litteratur niedergelegten P-Vergiftungen beträgt nach Falck 55%, ist also ungemein hoch. Die Anwendung des P als Mittel zur Abtreibung der Leibesfrucht ist unrationell, da die Mutter leicht dabei lebensgefährlich erkrankt, das Kind aber keineswegs immer abgeht. Trotzdem kommt diese Anwendung in Oesterreich, Russland, Skandinavien noch immer vor. Lewin hat aus der Litteratur 33 Fälle von Einnehmen von P zum Zweck der Abtreibung der Leibesfrucht zusammengestellt. In 28 dieser Fälle, d. h. in 85%, trat der Abort auch wirklich ein. Nach meinen eigenen Zusammenstellungen beträgt die Mortalität der Mutter dabei aber 95%, da immer viel zu viel P genommen worden ist. Rechnet man, dass im Durchschnitt ein Zündhölzchen auch nur 1 mg P enthält, so liefern schon 50 Stück eine sicher tödliche Dose (siehe unten), während meist mehrere Bündchen von Streichhölzern benutzt worden sind. Nachträglich sei hier vergleichsweise bemerkt, dass die Lit. nur von 15 Fällen zu berichten weiss, wo zu gleichem Zwecke statt P Arsenpräparate angewandt worden sind. Die Gefahr für das Leben der Mutter ist bei beiden Giften gleich gross; der Abort trat bei Arsen nur in 40% der

Fälle ein. Beide Gifte gehen teilweise in den Fötus über. Marcusson konnte 1893 in Dorpat 40 binnen 10 Jahren in Livland amtlich konstatierte Fälle von P-Verg. zusammenstellen, von denen 38 durch Köpfchen von P-Zündhölzchen absichtlich herbeigeführt wurden; bei 7 davon handelte es sich um Fruchtabtreibung. In allen 40 Fällen erfolgte der Tod. — An der Giftigkeit des P haben die S. 46—51 besprochenen Sauerstoffverbindungen keinen Anteil. Ueber sauerstofffreie Verbindungen wird unten noch gesprochen werden.

Alle bisher besprochenen Fälle betrafen exogene Vergiftungen, d. h. der P war von aussen eingeführt worden. Schon 1893 habe ich den Verdacht ausgesprochen, dass manche Fälle von sogen. akuter gelber Atrophie vielleicht durch Reduktion von organischen Phosphorverbindungen (Lecithinen, Nukleinen) im Darmkanal zu stande kommen. Allerdings gelang es mir mit Hilfe von Reinkulturen recht verschiedener aerober Mikroben nicht, derartige Substanzen zu Phosphorwasserstoff zu reduzieren. Kreps vermochte jedoch Natriumphosphat bei Zusatz zu faulenden organischen Substanzen zu reduzieren; auch aus faulendem Gehirn soll sich ihm zufolge ein P-haltiges gasiges Reduktionsprodukt bilden können, welches in Silbernitratlösungen wie Phosphorwasserstoff Schwärzung hervorruft. Dazu stimmt, dass Stich aus faulendem Gehirn und aus faulenden Kartoffeln in je fünf Versuchen P-haltige Gase gewinnen konnte. Ungefähr gleichzeitig mit ihm hat Marpmann durch Reinkulturen von Cholerabazillen Lecithin so zerlegen können, dass Knoblauchgeruch und Leuchten auftrat, also Phosphorwasserstoffbildung angenommen werden musste. Tuberkelbazillenkulturen auf Lecithinagar bedingten schwachen Knoblauchgeruch und kein Leuchten. Marpmann sagt dann weiter: „Bei der Gärung des Käses ist Phosphorwasserstoffbildung nicht mehr anzuzweifeln. Dieses Gas entsteht bei anaeroben Fäulnisprozessen sehr leicht und ist durch seinen Geruch und seine Reaktion gegen Silberpapier zu erkennen. — Ebenso findet man Phosphorwasserstoff bei der Fischfäulnis; auch hier ist der knoblauchartige Geruch des reinen Gases mit anderen Riechstoffen gemischt als ein ganz wesentlicher Faktor für den spezifischen Geruch der faulen Fische zu betrachten.“ Yokote (& Lehmann) konnten bei Nachprüfung die Marpmannschen Angaben jedoch nicht bestätigen. Ich habe daraufhin durch A. Fischer zunächst die Kartoffelversuche Stichs wiederholen lassen; es ist uns aber auch nicht geglückt, P-haltige Gase zu gewinnen. Einige Versuche mit faulender Gehirnsubstanz verliefen ebenfalls negativ. Trotzdem wage ich nicht, die Richtigkeit der Versuche von Kreps und von Stich ganz in Abrede zu stellen, möchte vielmehr zur Wiederholung und Variierung derselben, z. B. unter Benutzung der von Beijerinck soeben genauer erforschten an Reduktase und Hydrogenase reichen Mikroben aus Kanal- und Meerschlamm, dringend auffordern. Falls sie positiv ausfallen, ist die Entstehung von giftigen P-Verbindungen aus der Nahrung im Darmkanal nicht unmöglich und würde dadurch der Schlüssel zur Erklärung so mancher der P-Verg. ähnlich verlaufenden Krankheitsfälle gegeben sein. Weiter würde aber auch gleichzeitig für den gerichtlichen Phosphornachweis der Nachweis von Phosphorwasserstoff in Leichenorganen ihre Beweiskraft dafür, dass freier P eingeführt worden ist, verlieren.

Die von Zeit zu Zeit immer wieder auftauchenden Gerüchte von der Gefährlichkeit der Verbrennungen durch Phosphor z. B. beim Anzünden eines Streichholzes und Abspringen des brennenden Köpfchens auf die Haut sind teils übertrieben, teils erklärlich durch die tiefe Verletzung, die P beim Brennen auf der Haut bewirkt, wodurch wohl, besonders bei kachektischen Personen, gelegentlich bösartige Entzündungen selbst mit Gangrän erzeugt werden können. Eine spezifische Phosphorwirkung kommt dabei nicht in Frage; im Gegenteil wurden die Phosphormoxen früher als Hautreiz vielfach therapeutisch benutzt.

Die kleinste **let. Dose** des Phosphors beträgt, wenn er gut verteilt oder gelöst ist, 0,05 g; aber schon 0,015 kann schwere Erscheinungen veranlassen. Wird er in groben Klumpen genommen, so können selbst viel grössere Dosen ohne tödliche Wirkung bleiben. Auf ein gewöhnliches Zündholzköpfchen kommt etwa 0,001—0,003 gelber Phosphor; man sieht also, dass schon 25 Zündhölzchen zur Vergiftung eines erwachsenen Menschen genügen können. Für Kinder liegt die let. Dose weit niedriger, als manche Anhänger der P-Therapie der Rhachitis glauben. So sah Nebelthau bei einem 2jährigen Knaben bei 2maliger täglicher Darreichung von 1 Theelöffel Phosphorleberthran (0,01 : 100,0) am 3. Tage alle Erscheinungen einer P-Verg. eintreten und 8 Tage später trotz sofortigen Aussetzens der Medikation (vom 3. Tage an) den Tod folgen. Die Sektion bestätigte die Diagnose. Die Analyse des Medikamentes ergab die Richtigkeit der Zusammensetzung (0,01 : 100,0). Die Gesamtmenge des binnen 3 Tagen verabfolgten P hatte nur 0,0012 betragen.

Wirk. Der weisse und der gelbe Phosphor sind nach Schmiedeberg nur nach Massgabe ihrer Flüchtigkeit bei Körpertemperatur und der Löslichkeit ihrer Dämpfe in wässerigen Flüssigkeiten resorbierbar; doch kommt dabei als Lösungsmittel nach Buchheim auch die Galle in Betracht. Die praktische Erfahrung zeigt ferner, dass ölige und gallige Lösungen besonders intensiv wirken: 100 ccm Wasser lösen bei 38° C. 0,2 mg P, 100 ccm Galle 11—25 mg und 100 ccm Oel unter Umständen 100 mg. Es ist aber wahrscheinlich, dass er auch in fein emulgiertem Zustande in Wasser, sowie in Fett suspendiert, ohne wirklich gelöst zu sein, aufgenommen werden kann. Nichtsdestoweniger erfolgt die Resorption stets langsam und auch die Vergiftungserscheinungen, soweit sie nicht lokaler Natur sind, entwickeln sich sehr allmählich. Wurden nur eben tödliche Mengen gut emulgiert oder in Oellösung gegeben, so können Primärerscheinungen von seiten des Magens ganz fehlen; dieses Organ erkrankt dann erst sekundär durch Wirkung des Giftes vom Blute aus. Ja es ist durch Ranvier bekannt geworden, dass selbst subkutan Phosphorstückchen zunächst einheilen können. Meist wird jedoch unendlich viel mehr Phosphor innerlich angewandt, als nötig ist, und für solche Fälle ist es berechtigt, von lokalen Reizerscheinungen im Magen zu reden. Die deletäre Wirkung des Phosphors kommt ihm selbst, oder ihm sehr nahe stehenden, zwar H-enthaltenden, aber sehr O-armen oder ganz O-freien Verbindungen und nicht etwa seinen gewöhnlichen Oxydationsstufen zu; im Gegenteil ist die Gefahr der Vergiftung sofort vorüber, wenn der Organismus den Phosphor auch nur

bis zu Phosphorsuboxyd oder zu unterphosphoriger Säure oxydiert hat. Aber diese Oxydation geht viel langsamer und schwerer vor sich, als man denken sollte. So ist es z. B. vom chemischen Standpunkte aus gar nicht zu verstehen, wie in sauerstoffhaltigem Arterienblute sich milligrammatische Mengen von freiem P viele Stunden, ja Tage lang halten können, ohne oxydiert zu werden und ohne auf das Blut im Sinne der starken Reduktionsmittel methämoglobinbildend zu wirken, während gewisse Metalloxyde, wie z. B. Silbersalpeter und Kupfervitriol, schon in der Kälte von P rasch reduziert werden (Scherersche Probe, Straubsche Probe). Allerdings hemmt der im Blute und in den Gewebsflüssigkeiten als Dampf vorhandene P in der Weise der Blausäure die normalen oxydativen Stoffwechselvorgänge. Schultzen & Riess haben dies treffend schon 1869 mit den Worten ausgedrückt: „der P wirkt nach Art eines Fermentes im Körper hemmend auf die Oxydationsvorgänge und ist ein exquisites Stoffwechselgift.“ Unseren jetzigen pathologisch-chemischen Vorstellungen gemäss können wir uns kurz dahin aussprechen, dass unter Einwirkung des P alle Synthesen im Körper behindert, dagegen die Bildung autolytischer Zerfallsprodukte sehr begünstigt wird. So konnte z. B. Hauser darthun, dass die Hippursäurebildung (vergl. S. 116, sowie Bd. I, S. 37) in der überlebenden durchströmten Niere von P behindert wird. Ebenso wird in der Leber die Umbildung des Blutzuckers zu Glykogen und die Aufstapelung des letzteren bei mit P vergifteten Tieren fast völlig aufgehoben. Durch eine vielbesprochene, der Wiederholung dringend bedürftige, von Lo Monaco in Frage gestellte Arbeit von Bauer ist gezeigt worden, dass die vom Organismus aufgenommene Sauerstoffmenge und die abgegebene Kohlensäuremenge bei der P-Verg. enorm sinkt, und dass dies der „respiratorische Ausdruck“ einer tiefgreifenden Stoffwechselstörung ist. Wie bei den von Fränkel & Geppert mit Atmung einer an Sauerstoff sehr armen Luft angestellten Versuchen der Gewebszerfall des Körpers nicht nur nicht herabgesetzt wurde, sondern stieg, freilich unter Bildung von solchen N-haltigen und N-freien Endprodukten des Stoffwechsels, wie sie normalerweise entweder gar nicht gebildet oder nur als Durchgangsstufen durchlaufen werden, so ist es auch bei der P-Verg. Das Eiweiss der Nahrung, sowie auch das der Organe, zerfällt bei Mensch und Hund in vermehrtem Massstabe, und zwar unter Bildung von Leucin, Tyrosin, Cystin, Fleischmilchsäure etc. Für Fettbildung aus Eiweiss tritt namentlich Bauer ein, Rosenfeld und andere bestreiten sie. Riess betont im Gegensatz zu anderen Autoren, dass das Auftreten des gebildeten Tyrosins im Harn bei der P-Verg. des Menschen nicht nur nicht die Regel, sondern die Ausnahme ist. Bei 36 Fällen seiner eigenen Beobachtung fand er es 29mal gar nicht, 1mal in zweifelhaften Spuren, 2mal in kleinen Mengen und 4mal reichlich. Der Harnstoffgehalt des Harns ist auffallend vermindert; in den letzten Tagen vor dem Tode vermisste ihn Riess bei seinen Patienten gänzlich. Dagegen ist die Menge des Gesamtstickstoffs im P-Harn meist stark vermehrt, wenigstens was den Hund anlangt. Beim Menschen kann nach Riess bei schwerer Verg. kurz vor dem Tode der Gesamtstickstoff des Harns allerdings nicht nur nicht vermehrt, sondern sogar vermindert sein. Ein nicht unbeträchtlicher Teil des Stickstoffes scheint nach Riess den Körper

des Hundes und des Menschen bei der P-Verg. als Ammoniak zu verlassen. In einem Falle betrug dieser Teil mehr als 25% des Gesamtstickstoffs. Nach den S. 12 und S. 107 gegebenen Auseinandersetzungen deutet diese Ammoniakzunahme im Harn auf pathologische Säurebildung, und thatsächlich ist eine solche bei der P-Verg. auch stets vorhanden. Unter den Säuren, welche im P-Harn gelegentlich nachweisbar sind, nenne ich Paraoxyphenylessigsäure, Hydroparakumarsäure und Oxymandelsäure (Baumann); eine grössere Rolle spielt die von Schultzen zuerst gefundene Fleischmilchsäure, betreffs deren ich auf S. 102 verweise. Auch das von Goldmann, Baumann und Brenzinger beobachtete Cystin ist, wie wir S. 105 besprochen haben, ein Milchsäurederivat. Unter den pathologischen Substanzen des Harns, welche sich bei P-Verg. häufig nachweisen lassen und auf eine schwere Stoffwechselstörung deuten, befinden sich auch ein oder mehrere sogen. „peptonartige Körper", die nach Rohitschek namentlich zu Anfang reichlich auftreten, später aber sich vermindern, ja schwinden können. Nach Harnack sind diese Substanzen weder mit dem echten Pepton noch mit den Albumosen identisch und geben auch nicht immer Biuretreaktion. Bei Zersetzung des dieselben enthaltenden Phosphorwolframniederschlages aus Hundeharn mittels Aetzbaryt nahm Harnack einen typischen starken Geruch nach geräucherter Wurst wahr. Selmi wollte ferner im P-Harn P-haltige organische Basen gefunden haben. Er nannte sie Phosphorptomaine; van der Corput führte den Namen Phosphortoxikomaine dafür ein. Vielleicht sind diese zum Teil mit der Harnackschen Substanz identisch. Nach Riess ist am Vorkommen einer wirklichen Peptonurie bei P-Verg. des Menschen und des Hundes nicht zu zweifeln. Neben der Peptonurie kann Glykosurie bestehen oder wenigstens durch zuckerreiche Kost leicht herbeigeführt werden. — Die sich im Harn aussprechende vermehrte Säurebildung äussert sich natürlich auch im Blute und bedingt starkes Sinken der Alkalescenz desselben. Mit dieser geht Hand in Hand ein bei Hühnern durch Fränkel & Röhmann nachgewiesener Schwund der roten Blutkörperchen. Da beim Menschen und bei den Säugetieren Ikterus auftritt, war man geneigt, auch für Hund, Kaninchen und Mensch einen starken Zerfall roter Blutkörperchen anzunehmen; Taussig und v. Jaksch haben jedoch dargethan, dass die Zahl der roten Blutkörperchen beim Kaninchen und Menschen nicht nur nicht ab-, sondern relativ zunimmt. Falls diese Angaben richtig sind, muss die beim Menschen nur in seltenen, sehr schnell verlaufenden Fällen fehlende Gelbsucht nicht auf vermehrte Gallenbildung, wie man früher annahm, sondern auf erschwerten Gallenabfluss bezogen werden. Dieser erschwerte Abfluss wird zum Teil durch die mit vermehrter Fetteinlagerung verbundene Leberschwellung bedingt; zum Teil beruht sie aber auch auf der, wenigstens bei Versuchshunden nie fehlenden, Konsistenzzunahme der Galle. Da Eingeben oder Einspritzen von Blutfarbstoff mit Sicherheit solche Konsistenzvermehrung bedingt, war die Vermutung, dass die P-Verg. zu Blutkörperchenzerfall führe, recht naheliegend. Bei Versuchen, welche ich durch Tirmann an Katzen habe anstellen lassen, liess sich der Nachweis, dass wirklich viele rote Blutkörperchen bei dieser Säugetierart unter Einwirkung von P zerfallen, mit ziemlicher Sicherheit indirekt erbringen, denn es trat

reichlich Hämosiderin in verschiedenen Organen auf. (Die Angaben über das Verhalten der Leukocyten im Blute bei der P-Verg. sind so wenig einheitlich, dass wir sie übergehen.) Dem Ikterus des Harns entsprechend, lässt sich Gallenfarbstoff oder wenigstens Urobilin darin beim Menschen leicht nachweisen, während die Anwesenheit von Gallensäuren keineswegs in allen Fällen dargethan werden konnte. — Die schweren Stoffwechselstörungen des ganzen Körpers können sich in Lähmungen und in Gangrän einzelner peripherer Glieder aussprechen. Bei akuter Verg. des Herzens am Williamsschen Apparat und beim Blutdruckversuch an Säugetieren mit Einspritzung von P-Emulsion direkt in den Kreislauf kommt es rasch zu Herzlähmung; beim Menschen erfolgt der Tod jedoch nicht vom Herzen aus, obwohl auch dieses in seiner Zusammensetzung tiefgreifend alteriert wird. Wir kommen auf die eigenartige Gewebsveränderung des Herzens, der Niere und namentlich der Leber unten beim anatomischen Befunde zu sprechen.

Die meist nicht genügend gewürdigte Thatsache, dass der rote oder amorphe Phosphor sich in feuchter Luft allmählich ebenso verändert wie der weisse Phosphor und dabei u. a. auch deutlich Ozon bildet, liess vermuten, dass, wenn roter Phosphor in die Gewebe des Körpers selbst gebracht wurde und in denselben liegen blieb, schliesslich eine, wenn auch nur schwache, aber doch typische P-Verg. entstände. Die unzweifelhaft richtigen Angaben, dass roter Phosphor nicht giftig sei — derartige Angaben beziehen sich zunächst stets nur auf die Einführung der betreffenden Substanz per os — standen mit solcher Vermutung nicht in Widerspruch, weil bei Fütterung mit rotem Phosphor derselbe nicht in die Gewebe eindringen kann und im Darmkanal selbst zu kurze Zeit bleibt, um hier Veränderungen hervorrufen zu können. So wurde denn 1885 von O. Nasse möglichst reiner, fein gepulverter, in Wasser aufgeschlämmter roter Phosphor (c. 0,2 g) von der Vena jugularis aus in die Blutbahn von Kaninchen gebracht. Die kleine Operation wird natürlich leicht überstanden, die Tiere verhalten sich in den ersten Tagen überhaupt vollkommen normal, dann werden sie aber matt, verlieren die Fresslust und sterben regelmässig nach 6—8 Tagen. Die Sektion ergiebt dann stets Verfettung der Leber, und zwar in Herden, in deren Mitte meist ein grösseres oder mehrere kleine Stückchen Phosphor deutlich zu erkennen sind. Auch Verfettung der Niere ist zur Beobachtung gekommen. Der Folgerung aus diesen Versuchen, dass es sich in der That um P-Verg. handle, könnte vielleicht der Einwand entgegengestellt werden, die Phosphorstückchen hätten nur als mechanischer Reiz gewirkt, und die Reizung allein genüge, um die bekanntlich auf sehr verschiedenartige Eingriffe folgende fettige Degeneration zu erklären. Dieser Einwand ist aber leicht zu widerlegen: feinverteilte Steinkohle, in analoger Weise in die Vena jugularis injiziert, ruft so gut wie gar keine lokalen Erscheinungen in der Leber und absolut keine allgemeinen Erscheinungen hervor. Für Frösche freilich scheint der amorphe Phosphor auch bei Einführung in die Gewebe ungiftig zu sein, vermutlich weil in der so beträchtlich niedrigeren Temperatur die Umwandlung des Phosphors zu langsam vor sich geht. Es unterliegt nämlich nach Nasse keinem Zweifel, und gerade die hier mitgeteilten Thatsachen unterstützen nach ihm diese Anschauung, dass nicht der Phosphor als

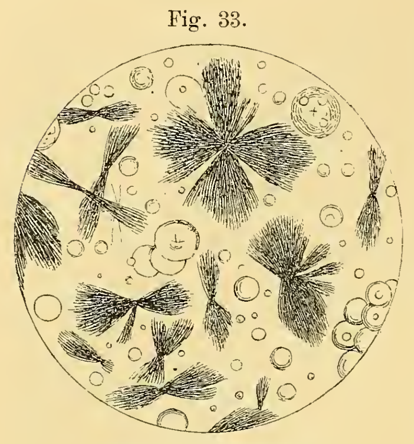
solcher das Zellenleben beeinträchtigt und den Stoffwechsel, sondern unbekannte Umwandlungsprodukte, und zwar nach Nasse wahrscheinlich Oxyde desselben, während mir die oxydische Natur dieser Giftstoffe sehr fraglich ist. Von den bis jetzt bekannten Oxydationsstufen des P ist es nämlich keine.

Sympt. Einige Zeit, meist erst mehrere Stunden, nach dem Einnehmen Schmerz und Brennen in der Magengegend, knoblauchartiges Aufstossen und endlich Erbrechen erst von knoblauchartig riechenden, im Dunkeln leuchtenden Massen, dann von Galle. Wird jetzt, wie dies meist geschieht, der Arzt geholt und der Magen entleert und ausgespült, oder hat der Patient spontan viele Male erbrochen und so den Magen entleert, so gehen alle Erscheinungen zurück, und der Patient kann 2—3 Tage wieder scheinbar ganz normal sein, bis er von neuem unter Uebelkeit erkrankt. Die mehrtägige Euphorie ist meist die Veranlassung dazu, dass die Patienten beim Eintritt der neuen Erkrankung nicht mehr in ärztlicher Behandlung sind und auch selbst garnicht mehr an die Verg. denken. Und doch sind die jetzt eintretenden Sympt. lediglich die Folge der inzwischen erfolgten Resorption und Verteilung des Giftes mit dem Blute im ganzen Körper. Es kommt jetzt zu geringem Ikterus der Skleren, zu Magenschmerz, zu Empfindlichkeit des ganzen Leibes, Erbrechen mit Beimischung von Blutspuren und zu Entleerung weicher Stühle, die Streifen von Blut und Partikelchen von Streichholzköpfchen enthalten können. Die Zunge wird belegt, der Atem übelriechend. Leuchten des Atems im Dunkeln findet sich zwar in allen Büchern als gelegentlich beobachtetes Symptom angegeben, dürfte aber so gut wie nie an späteren Tagen noch vorkommen. Nach weiteren 2 Tagen hat sich die Leberdämpfung stark vergrössert und ist der untere Leberrand gut palpabel, aber sehr schmerzhaft geworden; der Ikterus ist jetzt am ganzen Körper merkbar geworden. Der Patient erbricht fast alles, selbst Milch und Suppe. Er klagt ausser über Schmerzen im Leibe über Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Kopfschmerz, Gliederschmerz, Abgeschlagenheit. Die Temperatur ist noch normal, der Puls von normaler Frequenz, aber sehr weich, wird aber dann klein und schnell. Gleichzeitig werden die Herztöne schwächer und blasend. In diesem Stadium wird auch die Atmung, welche bis dahin normal war, frequent. Die Haut ist dauernd trocken. Der Harn ist sauer und enthält Eiweiss und die oben aufgezählten Substanzen, sowie von morphotischen Elementen Fettcylinder, Zellendetritus, freie Fetttropfen, Blutkörperchen. Dass er manchmal leuchtet, wird zwar behauptet, doch kann ich keinen lebenden Augenzeugen dafür anführen.

Verl. Das Sensorium kann dauernd frei bleiben, nach Riess sogar in einer grossen Reihe von Fällen. In anderen treten wenigstens in den zwei letzten Lebenstagen starke cerebrale Störungen ein, am häufigsten Somnolenz, seltener furibunde Delirien oder gar konvulsivische Anfälle. Während des Stadiums der gestörten Hirnthätigkeit kann die Temperatur nach oben und nach unten schwanken. Bei mit P-Emulsionen vergifteten Tieren sieht man den Blutdruck sub finem stark abfallen. Elektrische Splanchnikusreizung treibt ihn nicht mehr in die Höhe, da die peripheren Enden dieses Nerven gelähmt sind. Beim Menschen entspricht diesem Stadium der peripheren Gefässlähmung

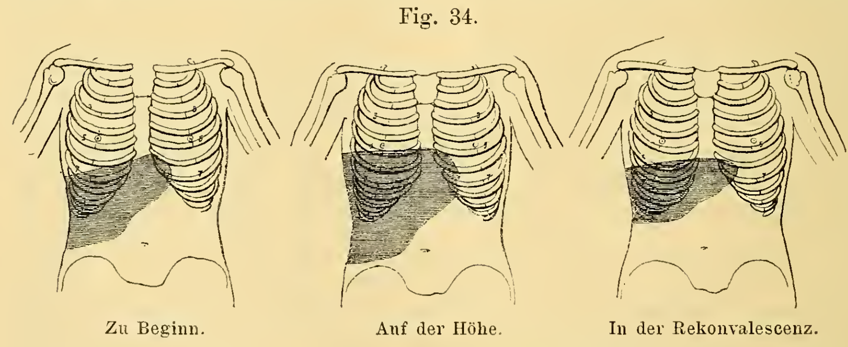
das Auftreten zahlreicher kleiner Blutaustritte aus den entarteten kleinsten Gefässen. Dieselben zeigen sich schon bei Lebzeiten des Patienten in Gestalt von multiplen Petechien an vielen Stellen der Haut des Rückens und der abhängigen Körperteile. Die Haut ist ausserdem mittlerweile deutlich ikterisch geworden. Der ebenfalls dunkelbraune Harn wird jetzt sehr spärlich entleert und lässt beim direkten Einengen oder wenigstens beim Einengen des alkoholischen Extraktes Leucin und Tyrosin in der in Fig. 33 dargestellten Weise ausfallen. Die Kugeln sind Leucin, die Büschel Tyrosin. Von seltenen Erscheinungen von seiten der Haut nenne ich Urticaria und symmetrische Gangrän z. B. am Fussrücken mit Thrombenbildung in den Hautvenen. Von seiten der Gebärmutter kann es zu Blutungen und, falls Gravidität vorliegt, zu unvollkommenen Wehen kommen. Von Blutungen anderer Organe nenne ich solche aus der Nase, der Lunge, dem Magen, den Harnwegen. Der Tod erfolgt im Durchschnitt nach 8 Tagen. — Von Nachkrankheiten sind namentlich Lähmungen zu nennen, die wohl auf Gehirnblutungen beruhen. — Selbst wenn am 4.—6. Tage der Verg. schon die schwersten Erscheinungen vorhanden sind, kann noch Besserung, ja fast völlige Heilung eintreten. Man sei daher in der Therapie nicht lässig. Die Besserung markiert sich durch Klarwerden des Sensoriums, Kräftigung des Pulses und Zunahme der spärlichen Harnsekretion, manchmal bis zur Polyurie. Die sehr beträchtliche Leberdämpfung geht dann allmählich auch zurück und zwar, wie unsere

Fig. 33.



Leucin und Tyrosin.

Fig. 34.



Leberdämpfung eines Mannes mit P-Verg.

einer englischen Krankengeschichte entnommene Fig. 34 zeigt, bis über die Norm, da der grösste Teil des Leberparenchyms geschwunden ist. An diese Verkleinerung kann sich entweder Restitutio ad integrum durch Neubildung von Leberzellen oder Schrumpfleber durch Binde-

gewebsretraktion anschliessen. An Tieren will man auch Ausgang in Nierenschrumpfung wahrgenommen haben.

Diagn. Mit einer Krankheit wird die P-Verg. des Menschen leicht verwechselt, nämlich mit dem Icterus gravis, der wohl mit akuter gelber Leberatrophie identisch ist. Nach meiner Auffassung ist beides ein Sammelname für eine Reihe von Krankheiten dunkler Aetiologie. In einigen Fällen dürfte es sich, falls an den Versuchen von Stich, Marpmann und Kreps etwas Wahres ist, um eine endogene, in anderen um eine z. B. durch den Knollenblätterschwamm etc. verursachte Verg. handeln. v. Stark giebt als Hauptunterschied post mortem an, dass bei der P-Verg. der Gehalt der Leber an Wasser und an festen nicht fettigen Bestandteilen erheblich herabgesetzt, bei der ak. gelben Atrophie aber der Wassergehalt erhöht und der Gehalt an festen Bestandteilen nur wenig herabgesetzt sei; der Fettgehalt sei stets bei der P-Verg. stärker als bei der ak. gelben Atrophie. Dementsprechend ist auch die Vergrösserung der Leberdämpfung bei Lebzeiten bei der gelben Atrophie, wie Burckhardt betont, niemals so bedeutend wie bei P-Verg. Weiter sollen nach demselben Autor bei der Atrophie maniakalische Zustände vorkommen, bei der P-Verg. aber nicht. Die Richtigkeit dieser Angabe muss ich jedoch bestreiten, indem allein die Kasuistik der letzten zwei Jahrzehnte mehrere Fälle von unzweifelhafter P-Verg. aufweist, bei denen maniakalische Aufregung bestand. Dass knoblauchartiger Geruch und Leuchten des Erbrochenen nur bei P-Verg. vorkommen, ist selbstverständlich. Falls Gravidität nachweisbar ist, thut man gut, auch wenn die Patientin ein Suicidium ableugnet, in erster Linie an ein solches durch Streichhölzchen oder Phosphorlatwerge zu denken.

Die **Ther.** besteht in Darreichung von Cuprum sulfuricum als Brechmittel, unter dessen Einfluss sich die P-Stückchen nach Bamberger und nach Straub zunächst mit einer Kupferhülle umgeben und dadurch unlöslicher werden, sowie in mehrmaligem Auswaschen des Magens mit 0,2—0,3%iger Lösung von Kaliumpermanganat oder mit 1—3%igem wasserstoffsuperoxydhaltigem Wasser. Alsdann wird ozonisiertes Terpentinöl 8 Tage lang in Dosen von 0,5 g mehrmals täglich gegeben, um die Giftwirkung nicht nur des noch im Magendarmkanal befindlichen, sondern wenn möglich auch des resorbierten P zu mindern und die Oxydation des Phosphors zu begünstigen. Auch alkalische Getränke sind von Nutzen zur Erhöhung der Alkalescenz des Blutes. Oelige Arzneimittel und Speisen sind zunächst zu meiden. Auf der Höhe der Vergiftung hat die Transfusion einigen Wert. Dieselbe kann aber lebensrettend wirken. Das Blut, wie v. Ziemssen auf dem Kongress für innere Medizin in Leipzig 1892 empfohlen hat, undefibriniert zu verwenden, erscheint mir sehr gewagt. Ich empfehle, falls der P schon resorbiert ist, nach einem entgiftenden Aderlass defibriniertes Blut von gleichalterigen Menschen zu verwenden. In Ermangelung desselben leistet die bei Behandlung des Säurekoma (S. 108) erwähnte Infusion alkalischer Kochsalzlösung vorzügliche Dienste. Man kann dieser Lösung kurz vor der Infusion in die Vene auf je 100 ccm einen Tropfen gewöhnliches Terpentinöl unter Schütteln beimischen. Ist auch dieses Verfahren nicht verwendbar, so flösse

man wenigstens dem Patienten von Zeit zu Zeit hinter dem eingenommenen Terpentinöl ein Glas warmen Thee ein, um durch diesen indirekt eine Organismuswaschung zu veranlassen. Darreichung von Fetten (warme Milch, Ricinusöl etc.) ist zu verbieten, weil etwa noch unresorbierter P sich darin leicht lösen würde.

Es erheischt zunächst, über die genannten Mittel noch einige Erörterungen anzufügen. Dass es rationell ist, den noch im Magen befindlichen P durch Oxydationsmittel in unschädliche Oxydationsstufen überzuführen, unterliegt keinem Zweifel. So kann man z. B. zur Magenausspülung eine Lösung von Kalium permanganicum 1 : 1000 verwenden. Bokai, Koranyi, Antal und Hajnos haben diese Therapie an Hasen, Hunden und am Menschen zuerst ausprobiert. Vom gewöhnlichen 3%igen Wasserstoffsuperoxyd würden 15 bis 20 ccm auf ein Liter Spülwasser zu verwenden sein. Auch das Magnesiumsuperoxyd und Kalciumsuperoxyd, messerspitzenweis unter Umrühren dem Spülwasser zugesetzt oder eingenommen, könnten verwendet werden. Ob eines dieser Oxydationsmittel nach der Resorption des Giftes noch zu wirken im stande ist, fragt sich. Auch die Anwendung des Kupfervitriols läuft, wofern der P gelöst im Magen enthalten ist, auf eine Oxydation hinaus, während bei Anwesenheit von Streichholzköpfchen sich eine schützende Schicht von metallischem Kupfer und darunter eine solche von Phosphorkupfer bildet. Diese Umsetzung ist schon von Woehler und von A. Vogel 1836 angegeben worden. Später hat sie Straub aufs genaueste studiert und zur Bestimmung des P in öligen Lösungen verwendet. Da das Kupfervitriol gleichzeitig ein Brechmittel ist, schafft es den Mageninhalt baldigst nach aussen. Andere Brechmittel sind daher bei P-Verg. weniger brauchbar. Nach der Resorption des Giftes ist die Kupfersulfatbehandlung zu widerraten, da so wie so schon Neigung zum Erbrechen besteht. — Am meisten bestritten ist der Wert der Darreichung des alten, ozonisierten Terpentinöls. Die Brauchbarkeit dieses Antidots wurde von Andant 1868 erkannt und von H. Köhler 1872 bestätigt. Nach letzterem bildet sich beim Mischen von P mit ozonisiertem Terpentinöl terpentinphosphorige Säure. Obwohl Stich noch neuerdings die Existenz dieser Verbindung bestritten hat, muss ich nach den mit meinen Schülern Busch und Fischer gemachten Studien dafür eintreten, dass P sich wohl mit Terpentinöl verbindet, und zwar kann dasselbe sogar frisch abdestilliert, also völlig sauerstofffrei sein. Das Produkt der Verbindung ist manchmal keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemisch mehrerer terpentinphosphorigen Säuren. Da dieselben weit weniger giftig sind als der Phosphor, hat es Sinn, die Bildung derselben bei mit P vergifteten Menschen anzustreben. Im Magendarmkanal ist dies unbedingt möglich; nach meinen Versuchen ist jedoch die Hoffnung nicht ausgeschlossen, dass man auch nach erfolgter Resorption des P aus dem Darm dem Vergifteten, falls er nicht übermässig grosse Dosen P erhalten hat, durch die Terpentinölmedikation noch nützen kann. Dazu stimmt, dass auch z. B. Rondot der Terpentinölbehandlung selbst in Form der Inhalation lebhaft das Wort redet. Dazu stimmt weiter, dass in einem von West beobachteten Falle nach Aufnahme einer sehr grossen Dose von P 2 Wochen lang bei der Patientin bei Terpentinöl-

gebrauch keine Vergiftungserscheinungen eintraten, wohl aber, als das Antidot ausgesetzt worden war. Nach der Zusammenstellung von Plavec haben sich über die in Rede stehende Behandlung Thompson, Bamberger, Naunyn, Lewin, Curie, Vigier, Depaire, v. Jaksch, Riess, Kionka und Kunkel teils absprechend, teils wenigstens skeptisch ausgesprochen. Dagegen wird nach Plavec der Terpentindarreichung ausser von den oben genannten Autoren das Wort geredet von Tardieu, Sorbets, Personne, Vetter, Rommelaere, Roessingh, Lacassagne, Strümpell, Ortner, Schuchardt und Gilbert (1902). Plavec selbst schreibt mir, dass er der frühzeitigen Darreichung des Terpentinöls eine „ziemlich bedeutende Entgiftungswirkung beilegt". Ohne die Publikationen meiner Schüler zu kennen, hat soeben Minovici die Terpentinölbehandlung ebenfalls empfohlen und die entstehende Verbindung wie Fort und Busch analysiert. Es scheint sich hauptsächlich um die monoterpentinphosphorige Säure zu handeln. Der Nachweis derselben im Organismus steht noch aus.

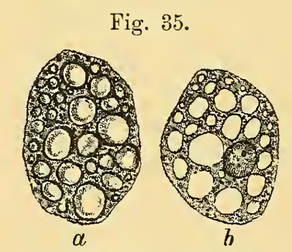
Nach beendeter Magenausspülung müssen, wofern nicht zufällig Durchfall besteht, sofort Entleerungen des Darmes eingeleitet werden, z. B. durch Wiener Tränkchen. Bei manchen Menschen macht das Terpentinöl als Nebenwirkung Diarrhöe; dann ist jedes andere Darmmittel überflüssig. Den ersten Stuhl kann man durch einen hohen Einlauf gleich nach der Magenspülung erzielen. Diesen Einlauf kann man nach Entleerung des ersten Kotes, namentlich falls der Kot Knoblauchgeruch hat, mit einer 0,1%igen Kaliumpermanganatlösung wiederholen. — Falls keine alkalische Veneninfusion gemacht worden ist, muss Natrium bicarbonicum mehrmals täglich längere Zeit verabfolgt werden. Bei Kollaps und Herzschwäche spielen Kognak, Kaffee und Kampfer eine Rolle. Die Ernährung soll in den ersten Tagen flüssige Eiweisskost ohne Fett und mit nur wenig Zucker sein. Getränke sollen reichlich genossen werden.

Zum Schluss möchte ich noch das Duflossche Antidot kurz erwähnen, über welches mir jedoch keine Erfahrung zu Gebote steht. Es besteht aus einem Gemisch von unterchlorigsaurer Magnesia und freier Magnesia usta. Letztere kann schon durch ihre Alkalescenz nützen.

Sekt. Deutlicher, oft alle Teile der Haut und viele inneren Organe betreffender Ikterus. Dazu kommen multiple Blutaustritte, teils in Form von kleinen Petechien, teils in Form grösserer Extravasate. Hessler fand Ekchymosen besonders häufig in Pleuren (25mal), im Perikard (22mal), in den Mediastinen (20mal), im subkutanen Zellgewebe (19mal), im perimuskulären Zellgewebe (15mal), in den Lungen (15mal), im Mesenterium (13mal). Die Form grösserer Extravasate haben sie nach Riess namentlich oft zwischen den Platten des Mediastinum und Mesenterium und besonders im subkutanen und intermuskulären Bindegewebe des Rumpfes und der Unterextremitäten. Letztere erklären vielleicht die bei Lebzeiten oft vorhandenen quälenden Gliederschmerzen. Beim weiblichen Geschlecht sind auch grosse Hämatome der Ovarien ein häufiger Befund. Zahlreiche Blutaustritte in und unter die Kutis einer ikterischen Leiche machen sofort den Verdacht auf P-Verg. rege. Beim

Eröffnen der Gefässe beliebiger Körperstellen ist mehrmals die äusserst dunkle Farbe des Blutes aufgefallen. Die Blutkonsistenz ist teerartig, die Gerinnungstendenz ist herabgesetzt. Die Mengenverhältnisse der roten und weissen Blutkörperchen sind schwankend; die Alkalescenzbestimmung ergiebt, falls keine alkalische Therapie eingeleitet war, zu niedrige Werte. Riess wies im Blute Tyrosin nach, was auch andere bestätigt haben. — Beim Eröffnen der Bauchhöhle fällt P-Geruch der Bauchhöhle, sowie der Ikterus der Bauchorgane und namentlich die bedeutende Lebervergrösserung auf. Nur in einer kleinen Zahl von Fällen und spätem Eintritt des Todes ist dieses Organ normal gross oder sogar verkleinert, entsprechend unserer Fig. 34c, gefunden worden. Die Farbe des Organs ist safrangelb und der rechte Typus dessen, was die Pathologie als ikterische Fettleber bezeichnet. Dieses wichtige Symptom der P-Verg. hat zuerst v. Hauff 1860 beschrieben. Die Konsistenz ist teigig. Die Schnittfläche ist wie die Oberfläche safrangelb; das Messer beschlägt fettig. Die Acini sind gross und auf der Schnittfläche deutlich zu erkennen. Das Mikroskop zeigt, dass es sich um starke Fettleberbildung handelt. Meist ist das ganze Organ gleichmässig davon betroffen. Bei geschicktem Verfahren gelingt es häufig, Stellen zu finden, bei denen nach Entfernung des Fettes die Leberzellen oder wenigstens deren Kerne deutlich zu erkennen und zum Teil sogar färbbar sind. Dazwischen finden sich aber auch regellos verstreut Herde autolytischer Einschmelzung der Zellen, in denen man die normale Leberstruktur kaum oder gar nicht erkennen kann. Färbung mit Osmiumsäure (schwarz), mit Sudan (rot), mit Chlorophyll (grün) und mit Cyanin (blau) zeigt, dass die die Zellen füllenden Massen das sind, was der Mikroskopiker als Fett bezeichnet. Die Osmiumschwärzung charakterisiert dasselbe als oleinhaltig (Neubauer). Ob dem Fett Lecithin beigemischt ist, lässt sich mikroskopisch nicht entscheiden. In manchen Fällen sogen. Fettdegeneration liegt, wie schon Dastre & Morat 1879 erkannt haben, thatsächlich mehr Lecithin als Fett vor; in anderen fehlt es. Bei der P-Leber handelt es sich neben Fett nach Waldvogel & Tintemann nicht nur um Lecithin, sondern auch um Jekorin und um Protagon. Unsere Fig. 35 zeigt, dass bei starker Vergrösserung die einzelnen Leberzellen nach der Entfernung des Fettes (in diesem Falle durch abs. Alkohol und Origanumöl) wie mit dem Locheisen durchlocht aussehen. Die Fettleber kann, wie längst bekannt ist und wie Odde & Olmes soeben von neuem nachgewiesen haben, bei Versuchstieren, welche durch übergrosse Dosen subkutan oder durch direkte Veneninjektion etwas kleinerer Dosen von P rasch getötet worden sind, ganz fehlen. Beim Menschen dürfte dieser Fall kaum vorkommen. Woher stammt nun das Fett der P-Leber? Früher galt es als selbstverständlich, dass es ein Produkt der regressiven Metamorphose des Leberzelleneiweiss unter Einfluss der verminderten Sauerstoffaufnahme und verminderten Kohlensäurebildung sei, dass es sich

Fig. 35.



Leberzelle eines an akuter P-Vergiftung gestorbenen Mannes bei 600facher Vergrösserung, nach Thoma; a in physiolog. Kochsalzlösung, b nach Extraktion des Fettes.

also nicht um eine Fettinfiltration, sondern um eine Fettdegeneration im allereigentlichsten Sinne des Wortes handle. A. Lebedeff hat zuerst diese Anschauung angegriffen, indem er zeigte, dass Hunde, bei welchen körperfremdes Fett (Leinöl, Rüböl) im Unterhautzellgewebe und im Netz zur Ablagerung gebracht worden war, bei der P-Verg. eine Fettleber mit reichem Gehalte an Rüböl bezw. Leinöl bekamen. Damit war bewiesen, dass bei der Bildung der P-Fettleber ein Fetttransport aus den grossen Fettreservoiren stattfindet. Später hat man denselben Beweis auch z. B. mit Hilfe von Jodipin erbringen können. Männer wie Pflüger und Rosenfeld haben noch vieles andere Material, welches der rein degenerativen Entstehung des Fettes widerspricht, beigebracht, dessen Anführung uns hier zu weit führen würde. Ich erwähne nur, dass nach Athanasiu die Gesamtmenge des Körperfettes von P-vergifteten Fröschen nicht zunimmt, die der Leber dieser Tiere aber wohl. In analoger Weise haben Kraus & Sommer an weissen Mäusen festgestellt, dass der Gesamtfettgehalt dieser Tiere bei der P-Verg. ab-, der Fettgehalt der Leber aber zunimmt. Alles Gesagte zwingt uns, die alte Lehre von der fettigen Degeneration der Leber bei P-Verg. völlig fallen zu lassen und durch die der Fettwanderung und des Sichtbarwerdens von Stoffen wie Lecithin und Protagon, die sich wie Fett mit Fettfarbstoffen färben, zu ersetzen. Im Sinne der Mikroskopiker dagegen kann man allenfalls den Ausdruck Fettdegeneration beibehalten, weil ihm ein gewisses gut charakterisiertes mikroskopisches Bild entspricht. An der Fetteinlagerung nehmen ausser der Leber auch viele andere Organe, deren Zellen wohl ebenfalls zum Teil autolytisch degenerieren, teil, wie gleich noch besprochen werden wird. Vorher sei nur noch über das weitere Schicksal der Leber in Fällen, wo der Tod gar nicht oder erst viel später eintritt, berichtet. Das interstitielle Bindegewebe zeigt häufig (nach Riess aber nicht immer) reaktive Kernvermehrung. Bei wiederholter Darreichung nicht letaler Dosen kann das Bindegewebe stark proliferieren und schliesslich zur Cirrhose führen (Wegner). Neubildung von Leberzellen kann von den kleinsten Gallengängen aus vor sich gehen. Entsprechend der autolytischen Degeneration der Leberzellen können auch die secernierenden Zellen der Magenschleimhaut scheinbar fettig entarten und dann ganz zu Grunde gehen. Dieser Prozess entspricht der beim Arsen erwähnten Gastritis glandularis. Mikroskopisch zeigen sich die Magendrüsen anfangs vergrössert und mit Fetttropfen erfüllt, später sieht man nur noch die leeren Lumina derselben. Häufig setzt sich der degenerative Prozess auf das Duodenum und die Gallenwege fort. Kleine Geschwürchen, namentlich um Phosphorpartikelchen herum, und Hämorrhagien in der Umgebung können vorhanden sein. Die Galle kann weisslich und dick schleimig sein. Sie kann Eiweiss, Fett und Brauersche Cylinder enthalten. Der Inhalt des Darmes kann leuchten. Die Milz ist vergrössert. Das Gewebe der Nieren, des Herzens und der Skelettmuskeln namentlich der Unterextremitäten enthält zahlreiche fettig degenerierte Partien und kleine Blutaustritte und fühlt sich morsch an. Das Volumen der Nieren ist meist vergrössert, die Farbe gelbweiss oder safranartig. Eine interstitielle Bindegewebsvermehrung konnte Riess in der Niere nie nachweisen; nach anderen, wie Aufrecht, soll es bei wiederholter Verg. zur Nierencirrhose kommen können. Das

Herz ist schlaff und brüchig. Mikroskopisch sieht man in den Herzmuskelfasern reichlich Fett in Tröpfchen und Pünktchen. Bei mit Hammelfett gefütterten und dann mit P vergifteten Hunden besteht nach Leick & Winckler das Herzfett im wesentlichen aus Hammelfett; folglich handelt es sich auch hier um Einwanderung des Fettes. Die Lecithinmenge des P-Herzens fand V. Scheel unverändert. Die Zunahme des Herzfettes braucht nach diesem Autor nur 0,24% des normalen zu betragen, um mikroskopisch sichtbar zu werden. Wie das Herz, so verfetten auch die Wandungen der Blutgefässe. Dies giebt zu den schon erwähnten zahlreichen Blutaustritten Anlass. Weiter kann es zur Bildung von Fettembolie in den Gefässen, z. B. der Lunge, kommen. Puppe will auch die Hautgangrän durch solche Embolien erklären. In der Gebärmutter sind bei bestehender Schwangerschaft Gefässzerreissungen häufig. Der P geht durch die Scheidewand der Placenta auch auf den Fötus über und so kommt es zu fötaler Fettleberbildung. Falls Abort eintritt, beruht er lediglich auf Blutungen, also auf Gefässalterationen. Nach Lunz (unter Thoma) ist die Elasticität der Gefässe sehr herabgesetzt. Nach Ricker und seinen Schülern, wie Hester und Tischner, beruht die fettige Infiltration der Organe bei P-Verg. in erster Instanz auf Gefässerweiterung und Kreislaufverlangsamung. Diese sollen zu einer Mehrzufuhr von Blut und damit auch von gelöstem Fett, d. h. von Seifen führen, und aus diesen Seifen soll entsprechend der vermehrten Durchtränkung der Zellen mit diesem Material eine vermehrte Synthese von Neutralfett erfolgen. Da in der Leber infolge der vom P bewirkten Splanchnikusparese die Gefässe sich erweitern und der Blutstrom sich sehr stark verlangsamt, fand Tischner zu Beginn der P-Verg. in der Leber Hyperämie, Transsudation und Extravasation von Leukocyten, wodurch sich die vermehrte Seifenzufuhr und die so auffallend vermehrte Glyceridbildung gerade dieses Organs genügend erkläre.

Im Centralnervensystem kann es wie bei Arsen zu degenerativen Prozessen der Ganglienzellen, kleinen Blutaustritten und myelitischen Vorgängen kommen. Mögen auch die Angaben älterer russischer Autoren zum Teil auf fehlerhaften Beobachtungen beruhen, so liegen doch auch neuere richtigere vor. So fand Rossi bei drei mit P vergifteten Hunden im Gehirn die Pyramidenzellen der Zona rolandica im Zustande der Chromatolyse, namentlich im Centrum der Zellen. Im Rückenmarke fand er analoge Veränderungen in den Hinterhörnern und den Clarkeschen Säulen, namentlich Vergrösserung und Blähung der Zellen, Undeutlichwerden des Kerns und Chromatolyse. Auch an den Zellen der Spinalganglien fanden sich ähnliche Prozesse.

b) Chronische Vergiftung.

Der Praktiker denkt bei dem Ausdruck chron. P-Verg. stets zunächst nur an eine bestimmte Form derselben, welche, wie schon S. 285 angedeutet wurde, jahrzehntelang leider sehr häufig war, nämlich an die sogen. Phosphornekrose. Diese besonders den Ober- oder Unterkiefer betreffende Nekrose, welche jetzt zu den Seltenheiten gehört, befiel früher sehr häufig die mit Herstellung der Zündmasse,

Eintauchen und Einpacken der Zündhölzchen beschäftigten Arbeiter in P-Zündhölzchenfabriken, und zwar vornehmlich diejenigen, welche schlechte Zähne oder Mundgeschwüre hatten. Die Krankheit beruht auf dem P-Dampf und führt zu Salivation, Geschwüren am Zahnfleisch und schwerster Periostitis mit Knochennekrose und Knochenwucherungen. Besonders oft wurde der Unterkiefer befallen und musste reseziert werden. Einen Fall von P-Nekrose auch beider Oberkiefer, des Gaumenbeins, der unteren und mittleren Muschel, der Proc. angulares des Stirnbeins, der Ossa nasalia und lacrymalia, der Proc. pterygoidei der Keilbeine, des Siebbeins und des Vomer beschrieb Savory bei einem mit Phosphor und Zündhölzchen beschäftigten Arbeiter. Der Unterkiefer, welcher auch befallen war, reproduzierte sich vollständig. Erst seit man die Fabriken gut ventiliert und allen Mundkranken den Zutritt verweigert, ist das Uebel seltener geworden. Die ersten hierher gehörigen Veröffentlichungen von Lorinser in Wien, Heyfelder in Erlangen und Strohl in Strassburg fallen in das Jahr 1845. 1847 schrieben Bibra & Geist eine ausführliche Monographie darüber. In Deutschland waren bis 1847 49 Fälle amtlich gemeldet und in Frankreich 18. 1869 veröffentlichte Billroth 23 Fälle aus der Züricher Klinik und 1879 Rose aus derselben Klinik noch 12 Fälle. Auch in Russland und Italien forderte das Leiden viele Opfer; in England ist dies noch heute der Fall. Wir müssen es vom med. Standpunkte aus als ein Glück betrachten, dass die Zündhölzchenfabrikation da, wo sie überhaupt noch mit gelbem P arbeitet, in den letzten zwei Jahrzehnten dem kleinen Manne entzogen und in die Hände grosser, zum Teil staatlicher Fabriken übergegangen ist. „Kaum ein anderer Teil der chemischen Industrie scheint,“ so berichtete die Chemikerzeitung schon 1892, „der Monopolisierung so ausgesetzt zu sein, wie die Zündholzindustrie. In Frankreich, Griechenland, Serbien und Rumänien ist das Zündholzmonopol, und zwar aus finanziellen Gründen, eingeführt. Aus gleicher Veranlassung wird seit 1891 die Einführung des Monopols in Italien, seit Beginn dieses Jahres in Portugal geplant, während es in der Schweiz lediglich nur aus hygienischen Gründen eingeführt werden soll.“ Nach dem im Jahre 1891 von seiten der Bundesregierung eingeholten Gutachten über die Ausbreitung der Phosphornekrose haben sich die Schweizer Fabrikinspektoren ohne Ausnahme dahin ausgesprochen, dass selbst die genauesten Vorschriften über den Bau und Betrieb der Zündwarenfabriken nicht genügen, um Nekroseerkrankungen zu verhüten, und dass dies nur durch eine gänzliche Beseitigung des weissen Phosphors zu erreichen sei. Nach einem Berichte von Röpke wurde noch 1901 festgestellt, dass von 64 Arbeitern der Zündhölzchenfabrik in Hitdorf (Solingen) 14 an Alveolareiterungen der unteren Schneidezähne litten, 5 an allgemeiner Zahnkaries, 3 an Ekzem des Naseneingangs, 7 an Hypertrophie der Nasenmuscheln, 38 an Atrophie derselben, 17 an Geschwüren der Nasenscheidewand (vergl. S. 56), die bei zweien zu Perforation geführt hatten, 28 an Rachenkatarrh, 24 an Kehlkopfkatarrh, 2 an Luftröhrenkatarrh und 5 an Lungenkatarrh (vermutlich Tuberkulose). In Neustadt bei Jena ist eine Zündhölzchenfabrik, deren Arbeiter das Krankenmaterial zu umfassenden chirurgischen Untersuchungen von Ried, Riedel und Haeckel geliefert haben. Nach

J. Fürbringer hat Ried allein bei 45 Patienten die P-Nekrose operieren müssen und noch 1896—1902 kamen dort 18 Erkrankungen vor, welche ebenfalls operativ behandelt werden mussten. Unter solch traurigen Umständen scheint trotz der Einwände Jettels die völlige Beseitigung der Weissphosphorhölzchen, wie sie jetzt in Deutschland beschlossene Sache ist, das einzig Richtige zu sein. Diese unsere Ueberlegungen und Ausführungen gehen von der stillschweigenden Voraussetzung aus, dass die Kiefernekrose nur bei Verarbeitung des gelben P vorkommt. Dies ist nicht ganz richtig. So beschrieb Lauenstein 1889 einen Fall, wo ein Arbeiter nach 17jährigem Einpacken von Zündhölzchen mit unreinem amorphem Phosphor Phosphornekrose bekam. Weiter ist zu bemerken, dass gelegentlich auch ausserhalb der Zündhölzchenfabriken

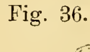


Fig. 36.

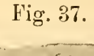


Unterkiefer eines Menschen mit P-Nekrose nach Herausnahme des Sequesters.

P-Nekrose vorkommen kann, so z. B. beim Aufbewahren grösserer Vorräte von Zündhölzchen in der Nähe des Zimmerofens. Endlich ist auch beim Arbeiten mit P-Bronze P-Nekrose beobachtet.

Die Erkrankung befällt nicht beide Kiefer gleich häufig, sondern viel öfter den Unterkiefer als den Oberkiefer. Die Erkrankung beginnt, einer Schilderung von F. Busch zufolge, meist damit, dass das Zahnfleisch in Form einer Parulis anschwillt und dass der zugehörige kariöse Zahn schmerzhaft wird. Bei der Extraktion desselben entleert sich aus der Alveole etwas Eiter, das Leiden ist damit aber nicht beseitigt, sondern die Eiterung schreitet auf das Periost des Alveolarfortsatzes fort, indem sie das Zahnfleisch ablöst und die Zähne lockert. Letztere fallen allmählich aus, und nun liegt der vom Zahnfleisch entblösste, nur noch leere Alveolen enthaltende Alveolarfortsatz des Kiefers in der Mundhöhle frei da. Zu beiden Seiten derselben entleert sich

schmutziger, stinkender und deutlich nach P riechender Eiter in die Mundhöhle; zum Teil durchbricht derselbe auch die äussere Haut am Kieferrande oder bildet am Halse tief herabreichende Senkungsabscesse. Zu Beginn der Erkrankung lagert das durch den P zur Knochenneubildung angeregte Periost dem Kiefer neugebildetes, lockeres Knochengewebe auf. Später löst Eiter diese nun für sich weiter wachsende Knochenschale ab, und der alte Knochen bleibt als Sequester in der Höhle. Schliesslich muss er extrahiert werden, wenn nicht der Patient an der Eiterung zu Grunde gehen soll. Aber auch Ausgang in Amyloiddegeneration der Unterleibsorgane, Basilarmeningitis, Phthise etc. kommt vor. Unsere Fig. 36, welche der Schrift von Geist entnommen ist, zeigt einen Unterkiefer, aus welchem der Sequester herausgenommen ist. Die starken Defekte bedürfen keiner weiteren Beschreibung. Fig. 37 zeigt einen mikroskopischen Dünnschliff durch neugebildeten Knochen aus der Capsula sequestralis desselben Unterkiefers. Man sieht, dass ganz normale Knochenstruktur vorhanden ist. Die folgenden drei Abbildungen sind der wichtigen Schrift von Kocher vom Jahre 1893 entnommen. Sie sollen eine Vorstellung von dem Aussehen solcher Patienten geben, welche mit Erfolg an Kiefernekrose operiert worden


Fig. 37.


Dünnschliff durch neugebildeten Knochen aus der Sequesterkapsel desselben Unterkiefers.

Fig. 38.


Wegen P-Nekrose der linken Unterkieferhälfte wurde diese vor 17 Jahren extrahiert.

Fig. 39.



Entfernung des rechten Oberkiefers wegen P-Nekrose vor 17 Jahren.

Fig. 40.



Entfernung beider Oberkiefer wegen P-Nekrose vor 10 Jahren.

sind. Fig. 38 zeigt uns einen Mann, welchem 17 Jahre vorher wegen P-Nekrose die linke Unterkieferhälfte extrahiert werden musste. Fig. 39 zeigt eine 35jährige Frau, bei welcher der ganze rechte Oberkiefer wegen P-Nekrose vor 17 Jahren entfernt wurde. In Fig. 40

endlich ist eine 40jährige Frau dargestellt, bei welcher vor 10 Jahren sogar beide Oberkiefer wegen P-Nekrose entfernt werden mussten. Wie man sieht, sind die kosmetischen Resultate ganz gute. Welche Methoden der Behandlung kommen nun dabei in Frage? Selbstverständlich in erster Linie Prophylaxe sowie die Entfernung aus der giftigen Atmosphäre und aus dem gefährlichen Berufe. Von medikamentöser Behandlung finde ich so gut wie nichts, wohl aber desto mehr über chirurgische, über die ich nach J. Fürbringer berichte.

Bezüglich der einzuschlagenden operativen Therapie haben sich in den letzten Jahren die Ansichten viel mehr geeinigt, als dies früher der Fall gewesen ist. Lange Zeit standen sich drei verschiedene Prinzipien der Behandlung gegenüber: die exspektative Methode, die frühzeitige subperiostale und die subosteophytäre Resektion. Zwei andere von Rose aufgestellte Methoden des operativen Eingriffs übergehen wir.

Die erste oder exspektative Methode, deren Hauptvertreter Chirurgen der Wiener Schule waren, blieb die herrschende bis gegen Ende der 50er Jahre. Ihre Anhänger erklärten es für das Beste, der Natur vollständig freien Lauf zu lassen. Sie warteten ab, bis der Teil des Kiefers, der der Nekrose verfallen war, vollkommen gelöst war. Erst der vollständig gelöste Sequester wurde extrahiert, ganz analog, wie dies bei der Behandlung der akuten Osteomyelitis der Fall ist, bei der der Sequester auch nicht eher entfernt wird, als bis sich eine feste Totenlade um denselben gebildet hat.

Die zweite Behandlungsmethode, d. h. die frühzeitige subperiostale Resektion fand auch ihre Hauptvertreter in der Wiener Schule. Dieselben befürworteten eine frühzeitige Operation hauptsächlich deswegen, weil durch sie die Lebensgefahr der Patienten beseitigt wurde, denn eine grosse Anzahl derselben kommt mit der exspektativen Methode überhaupt nicht zum Ziel, die Hälfte geht vorher infolge der jahrelang fortgesetzten Eiterung und Jauchung an Sepsis, Amyloiddegeneration, gastrischen Störungen und Pneumonie zu Grunde; bei Nekrose des Oberkiefers droht ausserdem Fortschreiten des Prozesses auf die Schädelbasis mit konsekutiver Meningitis. Ausserdem wandten die Anhänger der frühzeitigen subperiostalen Resektion gegen die exspektative Methode mit Recht ein, dass auch die neugebildete Knochenlade, die zum Beissen doch nicht gut zu gebrauchen sei, oft genug unter dem Einfluss der andauernden Eiterung partiell wieder nekrotisch würde. Als nun die Vorteile der Erhaltung des Periosts bei Knochenorperationen bekannt wurden, erzielte man auch bei frühzeitiger Resektion der nekrotischen Kiefer eine leidliche Reproduktion des Knochens.

Die dritte, von Rose mit dem Namen der subosteophytären Resektion belegte Methode steht zwischen den beiden vorher erwähnten Behandlungsprinzipien in der Mitte und hat als Hauptvertreter Billroth, Thiersch und Rose. Sie bezweckt, einmal die Zeit des Leidens und der Schmerzen abzukürzen, andererseits sucht sie eine gute Regeneration zu erzielen. Ihr Ziel will sie dadurch erreichen, dass sie nur so lange abwartet, bis sich entschieden hat, wie weit der Knochen der Nekrose verfallen ist, dann aber soll unter möglichster Erhaltung der jungen Osteophyten das Nekrotische entfernt werden. Es soll also weder zu einer Zeit operiert werden, wo sich noch keine Lösung des Toten vom Gesunden vorbereitet hat, und die frischen Osteophyten, die dem zu entfernenden Kiefer noch fest aufsitzen, doch mit demselben entfernt werden müssen, noch soll auch so lange gewartet werden, bis die Natur selbst die vollständige Ausstossung besorgt hat, wie dies die exspektative Methode bezweckt.

Eine eingehende kritische Würdigung der angeführten Behandlungsprinzipien hat Haeckel in seiner Monographie gegeben und in derselben wohl einwandsfrei dargethan, dass der subperiostalen Frühresektion entschieden der Vorzug vor den übrigen Methoden der Behandlung der Phosphornekrose zu geben ist. Er hat an der Hand der in Jena operierten Fälle nachgewiesen, dass einmal die Regeneration des Kiefers durchaus gut bei Anwendung dieser Methode, sodann auch das kosmetische Resultat sehr zufriedenstellend war. Noch zwei sehr gewichtige Momente führt er schliesslich zu Gunsten der Frühresektion an: die Mortalität ist bei ihr die geringste — unter 56 Fällen betrug sie 14,3% — und die Dauer der Krankheit bis zur definitiven Heilung bei weitem die kürzeste. Die Prinzipien der Behandlung formuliert Haeckel kurz folgendermassen: Sind

am Unterkiefer deutliche Anzeichen beginnender Nekrose vorhanden, soll man gleich aus der Kontinuität des Kiefers das Erkrankte resezieren und sich nicht mit partiellen Resektionen am Alveolarfortsatz aufhalten. Ist der Sitz der Nekrose im Bereich der Schneide- und Eckzähne, wird das Mittelstück des Kiefers entfernt; ist die Gegend der Backenzähne befallen, wird gleich die ganze Kieferhälfte reseziert. Hat die Nekrose dagegen schon eine solche Ausdehnung erreicht, dass der ganze Kiefer von ihr ergriffen wird, so kann man, wenn Schmerzen und Allgemeinbefinden es gestatten, so lange warten, bis die subosteophytäre Methode anwendbar ist, aber man kann auch hier ohne wesentlichen Schaden gleich operieren. Dann empfiehlt es sich, erst die eine, nach einigen Monaten die andere Hälfte des Kiefers zu entfernen. Auch bei Phosphornekrose des Oberkiefers empfiehlt Haeckel die sofortige Resektion weit im Gesunden, in Rücksicht auf die weit grössere Lebensgefahr, welche durch das Fortschreiten des Prozesses auf die Schädelbasis und die konsekutive Meningitis geschaffen wird, zumal auch die Rücksichten auf etwaige Entstellung und Funktionsstörung durch Fortfall eines Teiles des Kiefers lange nicht so schwer ins Gewicht fallen als am Unterkiefer. Auch Jost, Ried und Riedel stimmen bezüglich der Therapie unbedingt Haeckel zu. Jost sagt, je früher und radikaler man operiert, um so raschere und vollkommenere Heilung werde erzielt. Kocher hält die Regenerationsfähigkeit des Periosts an keine Zeit für gebunden und lässt also eine daraus resultierende Indikation für die Zeit des Eingriffes nicht gelten, erklärt demgemäss Früh- und Spätresektion für gleich chancenreich; die Frühresektion empfiehlt aber auch er aus vitalen Gründen; dass die beste Form bei langem Erhalten des alten Knochens resultieren könne, giebt er zu. Die formelle Mangelhaftigkeit der Regeneration des Unterkiefers erklärt Kocher durch die Wirkung des Muskelzuges auf die wenig resistenten Weichteile; zu dessen Bekämpfung empfiehlt er das Einnähen stützender Stahlspangen. Er bevorzugt stets die intrabuccale Operationsmethode.

Erst jetzt, am Schluss der ganzen Betrachtung, scheint es mir richtig, auf die Theorien der Entstehung der P-Nekrose einzugehen. Mit dieser Frage hat sich in neuerer Zeit am eingehendsten v. Stubenrauch beschäftigt, und daher wollen wir namentlich seine Ansicht besprechen, hinter welcher die früher allein massgebenden Versuche von Wegner wesentlich zurücktreten. Vorher sei nur noch bemerkt, dass nach Stockman & Charteris das Mark aller Knochen bei mit P subkutan chronisch vergifteten Kaninchen Schwund aller zelligen Elemente aufweist. v. Stubenrauchs Ansicht lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Die Phosphornekrose ist bisher nur beim Menschen beobachtet worden. Die bei Tieren experimentell durch Einwirkung von P-Dämpfen erzeugten Prozesse dürfen nicht mit jenen beim Menschen beobachteten identifiziert werden.

2. Die Krankheit entsteht durch fortgesetzte Einatmung von P-Dämpfen fast ausschliesslich bei den Arbeitern der P-Zündholzfabriken; sie kann überhaupt nur in Betrieben auftreten, in welchen weisser P zur Verdunstung gelangt.

3. Klinisch ist die Phosphornekrose dadurch charakterisiert, dass sie in der Regel an umschriebener Stelle beginnt und dann unaufhaltsam fortschreitet, bis der ganze Kiefer abgestorben ist.

4. Anatomisch zeigen die Unterkieferpräparate von Zündholzarbeitern im Frühstadium Appositionsvorgänge und zwar erst nur im Innern des Kiefers, dann sowohl innen wie aussen auf der freien Oberfläche des Knochens, in Spätstadien hauptsächlich Resorptionserscheinungen im kranken Knochen neben massiger periostaler Knochenneubildung.

5. Die Kieferperiostitis, deren Produkte sich als massige Osteophyten auf den kranken Knochen ablagern, entsteht infolge eiteriger Infektion des Knochens und des Periostes, ist also eine infektiöse und regenerative. Die Periostitis entsteht aber nicht durch direkte Einwirkung der Phosphordämpfe von der Mundhöhle aus; deshalb ist der Ausdruck „Phosphorperiostitis" zu eliminieren.

6. Der in den Arbeitsräumen der Zündholzfabriken zirkulierende P-Dampf wirkt, eingeatmet, vom Blute aus auf das Knochensystem im allgemeinen ein. Die gesamten Knochen werden auch bei Erwachsenen sklerotisch, wenn auch in geringerem Grade, wie dies z. B. bei wachsenden Tieren beobachtet wird. An jugendlichen

Arbeitern kann man nachweisen, dass die P-Dämpfe vom Blute aus wie der den rachitischen Kindern innerlich gegebene P auf das ganze Knochensystem einwirken und ganz wie bei Wegeners Versuchstieren Appositionsvorgänge veranlassen, d. h. sie verdicken den Knochen und bringen frühzeitige Verschmelzung von Epi- und Diaphyse der langen Röhrenknochen hervor. An solchen jugendlichen Arbeitern kann man dies mittels Röntgenbildern nachweisen. Dieses Stadium wollen wir thatsächlich bei rachitischen Kindern durch unsere Medikation herbeiführen.

7. Zum Zustandekommen der Phosphornekrose sind zwei Faktoren nötig, die Phosphorwirkung und die Infektion. Die Phosphorwirkung allein bedingt nicht das Absterben des Knochens. Die vom Blute aus in den Kieferknochen gelangenden Mengen von Phosphor bedingen hier, wahrscheinlich im Marke, primäre Veränderungen, die zu Apposition von Knochensubstanz im Innern des Kiefers, ja zur Sklerose führen können, aber latent bleiben, solange der Knochen nicht infiziert wird. Erst die Infektion bringt (sekundär) den durch Phosphor veränderten Knochen zur Nekrose. Aus diesem Grunde ist auch die Bezeichnung „Phosphornekrose“ genau genommen unrichtig.

8. Die primären Gewebsveränderungen im Kiefer, welche die Disposition zur Nekrose des Knochens bedingen, können sicher jahrelang fortbestehen, nachdem der Patient der gefährlichen Atmosphäre entzogen worden ist.

9. Die Infektion des Knochens findet in der Regel von Höhlen kariöser Zähne oder von den Zahnhälsen aus (Pyorrhoea alveolaris) statt.

In 5 von Stockman bakteriologisch geprüften Fällen spielten Tuberkelbazillen die Rolle der Infektionserreger. Für die Ansicht, dass die Primärwirkung des P-Dampfes sich auf das ganze Knochensystem bezieht, spricht der viel citierte Fall des Posamentiers Emil Reutermann, der vom vierten Lebensjahre an in einer Streichhölzchenfabrik gearbeitet, aber dank ausgezeichneter Zähne keine Kiefernekrose bekommen hatte. Nachdem er den ersten Beruf längst aufgegeben hatte und Posamentier geworden war, bekam er eine leichte Quetschung des rechten Unterschenkels durch ein Wagenrad. Obwohl dieselbe nicht bis auf den Knochen ging, bekam er Nosokomialgangrän und nach Beseitigung derselben gangränöse Periostitis zunächst der Tibia. Trotzdem die Ablatio femoris vorgenommen wurde, erfolgte der Tod, da auch der ganze Femur gangränös geworden war. Nach der Mazeration des Skelettes zeigte sich später geringe allgemeine Hyperostose des Schädels, ossifizierende Periostitis am Alveolarrande beider Kiefer bei intakten Zähnen, sowie relativ starke osteoporotische Auflagerungsschichten an den Epiphysen und Apophysen der Extremitätenknochen. Wegner, Riedel und Fürbringer gehen bei ihren Betrachtungen von diesem Falle aus. Auch ein zweiter Fall von einem Manne, welcher 19 Jahre nach dem Aussetzen der Arbeit in der Zündhölzchenfabrik infolge eines kariösen Zahnes P-Nekrose mit Kieferbruch bekam, wird mit Hilfe der Stubenrauchschen Anschauung verständlich. Dass Patienten mit P-Nekrose, ja auch Zündhölzchenarbeiter ohne Nekrose thatsächlich am übrigen Körper eine auffallende Fragilitas ossium besitzen, haben Magetot in Paris, Boocoorens in Grammont und Dearden in England längst hervorgehoben. Der letztgenannte will nachgewiesen haben, dass in solchen fragilen Knochen saures Kalciumphosphat enthalten ist.

10. Gewissermassen die Probe aufs Exempel für die oben entwickelten Stubenrauchschen Anschauungen liefern die von ihm an Kaninchen und Hunden bei monatelanger Fütterung mit Fluornatrium, betreffs dessen ich zunächst auf das S. 202 Gesagte verweise, soeben erst erzielten Ergebnisse. Während der Dentition gefütterte Hunde zeigen keine Störung des Allgemeinbefindens, dagegen typische Schmelzdefekte an sämtlichen Zähnen. Es kommt zu falschen Zahnstellungen und frühzeitiger Abschleifung der Zähne. Die mazerierten Knochen sehen weiss aus (infolge verminderten Fettgehaltes), sind sehr porös und zeigen an verschiedenen Stellen osteophytäre Auflagerungen. Unterzieht man mehrere Kaninchen eines Wurfes kurz nach der Geburt der Fluorfütterung, so bleiben dieselben im Wachstum bedeutend zurück, zeigen bald typische Difformitäten der Vorderzähne, falschen Aufbiss, Ostitis, Periostitis und Nekrose des Unterkiefers, die anatomisch von der Wegnerschen Phosphornekrose der Kaninchen durchaus nicht verschieden ist. Hört die Fütterung rechtzeitig auf, ehe schwere Veränderungen am Kieferknochen nachweisbar sind, so stossen die Zähne wieder normal nach, auch wachsen die Tiere wieder rascher, so dass sie die Grösse ihrer Kontrollen erreichen. Die Extremitätenknochen zeigen leichte osteophytäre Auflagerungen an verschiedenen Apophysen, sind exquisit weiss, porös und sehr brüchig. Die

Fluorfütterung führt also bei wachsenden Kaninchen zu einer Wachstumsstörung, im allgemeinen zu Osteoporose, im speziellen zu einer typischen Nekrose des Unterkiefers.

Vergleichende Versuche über die Wirkung verschiedener Gifte auf das Knochenmark bei chronischer Darreichung stammen von Stockman und seinen Schülern. Danach sind die Veränderungen, welche durch P hervorgebracht werden, von den durch Arsen, Blei und Quecksilber hervorgebrachten nicht wesentlich verschieden und bestehen in anfänglicher Hyperämie des Knochenmarks; dann kommt es zu starker Vermehrung der Leukoblasten, zu Atrophie der Fettzellen und zuletzt zu gelatinöser Degeneration und Schwund sämtlicher zelligen Elemente des Knochenmarkes. Stockman stützt diese Angaben durch schöne Mikrophotogramme. Unter allen Umständen muss also der Phosphor nicht nur als ein Gift der kompakten Knochensubstanz, sondern auch des Knochenmarkes bezeichnet werden.

Zwei ganz andere Formen des chronischen Phosphorismus sollen nach monatelanger innerlicher Darreichung von minimalen P-Dosen bei Tieren, sowie ausnahmsweise nach einmaliger schwerer, aber nicht tödlich verlaufener P-Verg. beim Menschen vorkommen; es sind dies die Phosphorcirrhose der Leber und Nieren, die wir aus Versuchen von Wegner, Aufrecht, Ackermann, Krönig, Julius Schmidt etc. kennen. Von besonderem Interesse ist namentlich die Arbeit von Ackermann, welcher in der cirrhotischen Leber chronisch vergifteter Kaninchen eine unmittelbare Kommunikation zwischen dem Ductus choledochus und den im Bindegewebe neugebildeten, schon länger bekannten, epithelführenden Gallengängen nachwies. Es gelang ihm weiter eine Kommunikation zwischen diesen Gallengängen und den Gallenkapillaren in Gestalt eines weiten, als erweiterte Gallenkapillare gedeuteten, auf der Grenze zwischen Leberzellen und Bindegewebe gelegenen Schaltstückes darzuthun. Eine Neubildung der Gallengänge soll so zu stande kommen, dass nach Zugrundegehen der Leberzellen in die persistierenden und dilatierten Gallenkapillaren Epithel hineinwuchert. Da hierdurch die abgeschnürten Leberinseln wieder in Kommunikation mit dem Ductus choledochus kommen, so sieht er darin eine Art Heilungsprozess. Wie weit dieser Prozess vor dem gewöhnlichen Ausgang aller Lebercirrhosen, d. h. vor dem Entstehen von Hydrops ascites zu bewahren vermag, ist nicht bekannt. Die Nierencirrhose soll zu Schrumpfniere, die von der echten Schrumpfniere schliesslich kaum oder gar nicht zu unterscheiden ist, führen können. Ich habe weder die P-Cirrhose der Leber noch die der Niere jemals gesehen.

Nachw. Im normalen Körper des Menschen und der höheren Tiere findet sich der P sowohl in organischer Bindung (Lecithine, Nukleine) als in unorganischer (Phosphate), in beiden Fällen aber in einer der Phosphorsäure entsprechenden Oxydationsstufe. Der Nachweis desselben in dieser Oxydationsstufe hat daher zur Begründung der Annahme einer P-Verg. gar keinen Wert. Da Phosphite und Hypophosphite gelegentlich therapeutisch verwendet werden, da sie ferner durch reduzierende Fäulnisvorgänge aus Phosphat entstehen können, hat auch der Nachw. der phosphorigen und der unterphosphorigen Säure keine absolute Beweiskraft für die P-Verg. Auch die Beweiskraft flüchtiger Phosphorverbindungen in Leichen für eine stattgehabte P-Verg. ist seit Selmi erschüttert, der nachgewiesen haben will, dass bei der Fäulnis z. B. des Lecithins solche entstehen. Er fasste dieselben als flüchtige organische Basen, sogen. Phosphor-

ptomaine auf. Selmis Anschauungen konform wiesen auch Stich, Poleck und Barbieri flüchtige P-Verbindungen bei der Gehirnfäulnis nach. Etwas Genaueres über diese Stoffe ist jedoch nicht bekannt. Hollefreund, Fischer und Yokote vermochten sie nicht nachzuweisen; sie scheinen also höchstens unter noch unerforschten Bedingungen aufzutreten. Immerhin ist dies Grund genug, um die Forderung aufzustellen, dass mindestens für das Centralnervensystem nur der Nachw. von freiem, leuchtendem Phosphor in Form von Dampf oder von weissen Kügelchen im Wasserdestillat beweisend ist. Da auch die Leber an organischen Phosphorverbindungen sehr reich ist, so wäre es nicht undenkbar, dass auch in diesem Organe durch Fäulnis flüchtige P-Verbindungen entstehen können. Auch für dieses Organ muss daher eigentlich die Forderung des Nachweises von freiem Phosphor erhoben werden. Was die Zeitdauer anlangt, während welcher frei eingeführter amorpher P sich in der Leiche unoxydiert erhält, so muss dieselbe recht lang genannt werden. So konnte z. B. Bošnjakowič noch nach $15^1/_2$ Monaten in vier Organen einer Leiche freien P nachweisen. Früher glaubte man, man könne ihn als solchen in exhumierten Leichen höchstens noch nach 8 Wochen auffinden; nach 12 Wochen finde man ihn nur noch als phosphorige Säure und nach 15 Wochen meist überhaupt nicht mehr oder nur als Phosphorsäure. Natürlich kommt es bei alledem sehr auf die Menge des P und auf die Art der Konservierung der Leiche an. Waren Phosphorstücke eingegeben, so halten diese sich natürlich relativ lange; ferner ist mit deren Auffindung bei der Sektion eine weitere chemische Untersuchung fast überflüssig gemacht, da sie durch Geruch und Leuchten die Diagnose sichern.

Was die Unterscheidung des gelben Phosphors vom amorphen z. B. in Zündhölzchenmasse betrifft, so dient dazu am besten der Schwefelkohlenstoff, der den amorphen Phosphor ungelöst zurücklässt, den gelben aber löst.

Zur Erkennung des gelben Phosphors benutzt man meist zunächst folgenden Vorversuch. Man erwärmt vom Mageninhalt oder Organbrei eine kleine Portion in einer Kochflasche auf 30—40°, nachdem man zwischen den Stopfen und die Wandung des Flaschenhalses ein Bleiacetatpapier und ein Silbernitratpapier eingeklemmt hat. Bleibt das Silbernitratpapier ungeschwärzt, so ist kein freier P vorhanden; wohl aber ist er vorhanden, wenn das Bleipapier ungeschwärzt bleibt, das Silberpapier dagegen schwarz wird. Werden beide geschwärzt, so ist H_2S vorhanden und diese Vorprobe unbrauchbar.

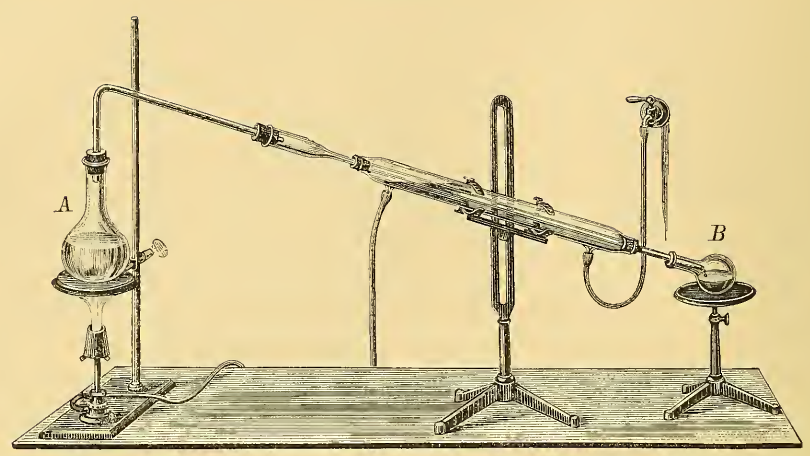
Ein zweiter von Cosimo Binda eingeführter und von Allessandri von neuem empfohlener Vorversuch besteht darin, dass man von der fraglichen Substanz im dunkeln Raume ein wenig auf eine vor dem Verdunkeln erhitzte Glasplatte bringt. Leuchten zeigt P an. Selmi benutzte dazu nicht die Substanz an sich, sondern den Schwefelkohlenstoffauszug derselben.

Ist einer der Vorversuche positiv ausgefallen, so führt man nun den Nachw. mit Hilfe des von Mitscherlich angegebenen Verfahrens. Der Organbrei wird mit Wasser verdünnt, bei H_2S-Gegenwart Eisenchlorid zugefügt, mit Weinsäure angesäuert und im Dunkelzimmer unter Abblenden der Heizflamme destilliert. Man bedient sich dabei entweder eines schrägliegenden Liebigschen Kühlers, wie Fig. 41 ihn darstellt, oder derselbe wird aufrecht gestellt und mit dem Kochkolben durch ein 2mal rechtwinklig gebogenes Rohr verbunden, wie dies in Fig. 42 dargestellt ist. Da, wo die Wasserdämpfe sich kondensieren, erscheint eine leuchtende Zone. Fresenius und Neubauer beobachteten bei Anwesenheit von 1 mg P in 200000facher Verdünnung $^1/_2$stündiges Leuchten. Ist die Phosphormenge eine genügende (mehrere Milligramm), so finden sich gelbe P-Kügelchen im Destillat. Als Ausbeute nimmt man etwa 50% des vorhandenen an. Seine quantitative Bestimmung geschieht durch Oxydation des Destillats mittels Salpetersäure und Fällung der gebildeten Phosphorsäure mittels Magnesiagemisch. Man thut gut, für die quant. Best. im CO_2-Strome zu destillieren, weil die Ausbeute dabei grösser ist.

Der übergehende P, sowie die phosphorige Säure bewirken, wie Scherer fand, in Silbernitrat eine schwarze Fällung von Phosphorsilber, das sofort auf dem Filter gesammelt und gut gewaschen zur noch auszuführenden Flammenprobe verwendet werden kann. Auch die erste Vorprobe beruht auf der Schererschen Reaktion.

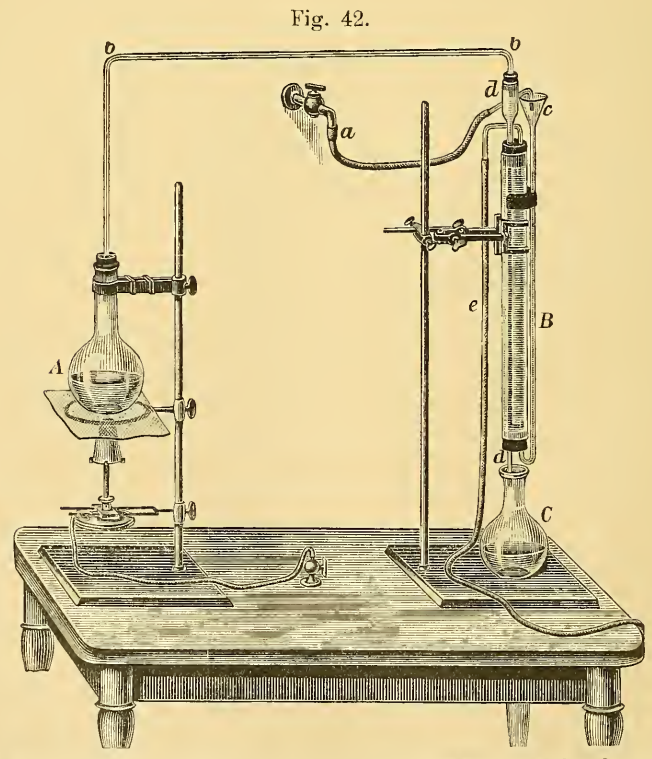
Gewisse Stoffe verhindern das Leuchten des P bei der Mitscherlichschen Probe. Indem ich betreffs aller Einzelheiten auf die Angaben meines Schülers A. Fischer verweise, sei hier nur gesagt, dass diese Stoffe in zwei Gruppen zer-

Fig. 41.



Der Mitscherlichsche Apparat, Anordnung mit schräg stehendem Kühler.
A Kolben für das zu prüfende Gemisch; B Vorlage für den übergegangenen P und für das sich kondensierende Wasser.

Fig. 42.



Der Mitscherlichsche Apparat, Anordnung mit senkrecht stehendem Kühler.
A Kolben für das Gemisch; C Vorlage; b das 2mal gebogene Rohr, welches bei d in den Kühler B einmündet, dessen Wasser von a nach c und endlich nach e gelangt, um wieder abzufliessen.

legt werden müssen. Die erste Gruppe umfasst solche Stoffe, welche mit den Wasserdämpfen sich ebenfalls verflüchtigen und dabei die Oxydation und das Leuchten der P-Dämpfe hindern. Solche sind Schwefelwasserstoff, Aether, Alkohol, Essigäther, Chloroform, Kreosot, Phenol, Petroläther, Benzin, Steinöl, Terpentinöl und viele andere ätherischen Oele. Alle diese Stoffe erschweren nach Fischer zwar den Nachw. des P, machen ihn aber meist nicht ganz unmöglich, wofern man die Hilger-Nattermannsche Modifikation des Mitscherlichschen Verfahrens benutzt. Diese besteht darin, dass man die P-haltigen Wasserdämpfe in die Luft treten resp. Luft von aussen in den Apparat treten lässt. Die zweite Gruppe umfasst solche Stoffe, welche sich nicht mit verflüchtigen, sondern schon im Kolben auf den P oxydierend oder sonstwie störend einwirken. Solche sind Quecksilbersublimat, Kalomel, Kupfersulfat, Silbersalze, Kaliumpermanganat und ähnliche.

Eine Modifikation des Mitscherlichschen Verfahrens, welche Muckerji angegeben hat, benutzt wie das alte Verfahren die Leuchtfähigkeit der P-Dämpfe, verflüchtigt den P aber nicht mit Wasserdampf, sondern mit Wasserstoffgas. Die Empfindlichkeit der Methode soll nach Muckerji sehr gross sein und der Mitscherlichschen nicht nachstehen.

Die vielbesprochene Methode von Dusart & Blondlot benutzt wie die vorhergehende Wasserstoff, und zwar naszierenden, welcher aus Zink und Schwefelsäure entwickelt wird und dem der im CO_2-Strome überdestillierte P zugesetzt wird. Man beachtet jetzt aber nicht etwa das Leuchten des abströmenden Gases, sondern zündet es beim Ausströmen aus einer mit Platinspitze versehenen Glasröhre an und beachtet die Farbe der Flamme, welche bei Anwesenheit von Phosphorwasserstoff im Dunkeln smaragdgrün ist. Falls H_2S, SO_2 oder SbH_3 anwesend sind, können diese mittels Durchleiten des Gases durch Kalilauge entfernt werden. In Fig. 43 ist f mit verd. reiner Schwefelsäure gefüllt; a enthält das Zink, dem später der P zugesetzt wird; b ist eine U-förmige Röhre, in welcher sich mit KOH getränkte Bimssteinstücke befinden; c und d sind Quetschhähne und e ist die Platinspitze. AsH_3, Alkohol und Aether, welche auch stören, können durch das U-Rohr allerdings nicht entfernt werden. Falls der P nicht als solcher, sondern in Form von Phosphiten oder Hypophosphiten vorhanden ist, geben auch diese die Flammenfärbung. Ist die Grünfärbung der Flamme nicht recht deutlich, so bläst man aus und leitet das ausströmende Gas in Silbernitratlösung. In dieser entsteht ein schwarzer, aus einem Gemisch von Silber und Phosphorsilber bestehender Niederschlag, welcher sofort abzufiltrieren ist und dann von neuem auf die gleiche Art geprüft werden kann. Ich darf nicht verschweigen, dass das Dusart-Blondlotsche Verfahren dadurch in Misskredit gekommen war, dass nach Selmi die P-Verbindungen des normalen Gehirns ebenfalls Grünfärbung der Flamme geben sollen; indessen ist diese Behauptung irrig.

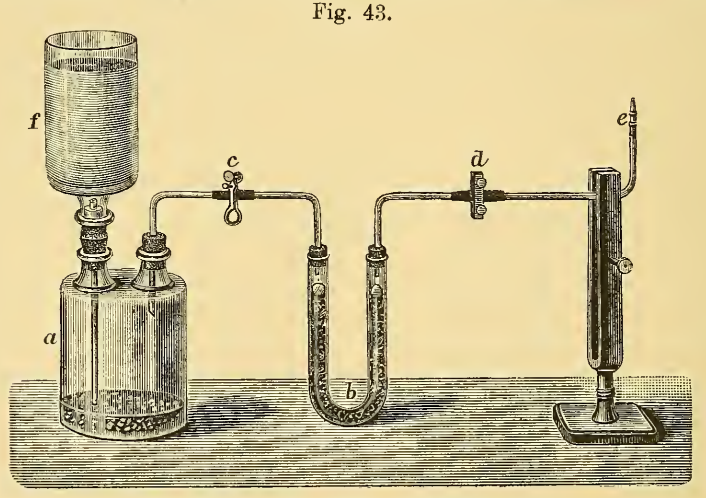
Nattermann & Hilger stellten Versuche über die Empfindlichkeit der P-Reaktionen an. Es gelang ihnen, mit Hilfe des Mitscherlichschen Verfahrens noch 0,06 mg P nachzuweisen; das Verfahren von Dusart & Blondlot erwies sich jedoch noch als ausserordentlich viel empfindlicher. Wo dieses negativ ausfällt, da sind wir also berechtigt anzunehmen, dass weder freier amorpher P noch Hypophosphite noch Phosphite vorhanden sind.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass das Leuchten des Atems, der Leber und das sehr hypothetische des Harns nach Radziszewski nicht auf freiem P, sondern auf entzündlichem Phosphorwasserstoff, P_2H_4, beruhen soll. Der Nachw. dieses Gases bedarf aber der Bestätigung. Dass das Leuchten des Atems fehlt, wenn der P intravenös eingeführt worden ist, haben Hermann & Brunner schon 1870 bewiesen. Wohl aber kann der nicht leuchtende Atem nach PH_3, d. h. nach nicht nicht entzündlichem Phosphorwasserstoff riechen. Wo Leuchten des Atems bei Selbstmördern vorgekommen ist, dürfte dies, wie schon oben bemerkt wurde, wohl auf im Munde oder Schlunde zurückgebliebenen gelben P zu beziehen sein. Falls man einem Tiere die nur eben letale Dose P einspritzt, lässt sich, wie Plavec fand, derselbe aus dem Blute nicht durch Destillation als solcher wiedergewinnen, wird also wohl gebunden zirkulieren. Als was, bleibt fraglich. Bei Einfuhr überletaler Dosen gelingt das Abdestillieren aus dem Blute leicht.

Für den Uebertritt von unverändertem amorphem P in den Harn finden sich in der Litteratur der letzten Jahrzehnte, wie ich mit Heffter behaupten muss, keine genügenden Beweise. Plavec hat erst kürzlich wieder bei einer grossen Anzahl von Versuchen an Hunden seine Aufmerksamkeit darauf

gerichtet, ohne den Nachweis des freien Phosphors erbringen zu können. Ebenso wurde im Urin von Selbstmördern in zahlreichen Fällen Phosphor vergeblich mit der Schererschen Probe gesucht. Wenn man demnach die Ausscheidung unveränderten P im Harn unbedingt verneinen kann, so liegt die Frage bezüglich des Vorkommens von Oxydationsprodukten des Phosphors im Harn nach Heffter nicht so klar. Selmi hat in mehreren Fällen im Harn Vergifteter Substanzen gefunden, die mit naszierendem Wasserstoff eine flüchtige, Silbernitratlösung schwärzende, phosphorhaltige Verbindung lieferten, und geglaubt, diese Verbindung auf phosphorhaltige Basen beziehen zu können. Nach der Ansicht Kunkels ist dieser Befund in Wahrheit auf phosphorige Säure zu beziehen, deren Anwesenheit im Harn Vergifteter erwiesen sei. Heffter sagt, dass ihm positive Angaben in dieser Richtung nicht bekannt geworden sind; im Gegenteil giebt z. B. Dybkowski an, dass sich phosphorige Säure im Harn bei P-Verg. nicht nachweisen lässt. Im gesunden Organismus scheint eingegebene phosphorige Säure vollständig oxydiert zu werden. Im Harn eines Hundes, dem Neumann täglich steigende Dosen bis zu 3 g Natriumphosphit pro die eingab, war phosphorige Säure nach Blondlots Methode nicht nachweisbar. Nach Gamel dürfte allerdings bei grossen Dosen ein Teil des eingeführten Phosphits unverändert ausgeschieden werden. Bezüglich der Hypophosphite, Metaphosphate und Pyro-

Fig. 43.



Der Apparat von Dusart & Blondlot.

phosphate nimmt Schulz, der sich mit den Wirkungen dieser Salze beschäftigt hat, ohne selbst mit ihnen allen Versuche angestellt zu haben, an, dass sie im Organismus in Orthophosphate umgewandelt werden. Wie frühere und spätere Forschungen gezeigt haben, ist diese Annahme ausschliesslich für die Metaphosphate zutreffend (Gamel). Bezüglich der Hypophosphite geben, wie ich schon S. 51 gesagt habe, Paquelin und Joly, sowie neuerdings Gamel gleichfalls an, dass sie unverändert den Organismus durchlaufen, doch werden über den Verlauf der Ausscheidung keine näheren Angaben gemacht. Vermeulen teilt eine Anzahl von Zahlen mit, die an Tieren gewonnen sind, und die die unveränderte Ausscheidung bestätigen. Von besonderem Interesse ist ein am Menschen angestellter Versuch, aus dem hervorgeht, dass die Ausscheidung erst nach 2—3 Stunden beginnt und bereits nach 12 Stunden abgelaufen ist.

Lit. Eine überaus wertvolle Uebersicht über die ganze Frage der P-Verg. giebt Schuchardt in Maschka p. 176—228 mit erschöpfender Anführung der Lit. — Eine sehr brauchbare Uebersicht mit Aufzählung von 90 Arbeiten giebt Riess in Eulenburgs Realenc. Bd. **19**, 1898, p. 55. — Ueber ältere Kasuistik von 1750—1800 berichtet Mayer, Caspers Vierteljahrschr. Bd. **18**, 1860, p. 199. — Die Kas. von 1800—1864 s. bei Meischner, Die ak. Phosphorose. Inaug.-Diss. Leipzig 1864. — Die Kas. von 1864—1867 s. bei Schraube, Schm. Jb. Bd. **136**,

1867, p. 209. — Die Kas. von 1880—1889 s. bei meinem Schüler H. Koppel, Litterarische Zusammenst. der Verg. von Menschen durch Blutgifte. Inaug.-Diss. Dorpat 1891, p. 141. — Die Kas. der Veterinärlit. s. bei Fröhner, p. 40. — Die Theorien der Wirkungsweise stellte zuerst Dybkowski zusammen, Hoppe-Seylers med.-chem. Unters., Berlin 1866, p. 49. — Hg. Schulz, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 174 u. Bd. **23**, 1887, p. 150. — Van den Corput, Berliner internat. med. Kongress, Bd. **2**, Abt. 4, 1891, p. 18 (neue Theorie der Bildung von Toxikomainen). — Die Geschichte des P findet sich in Pharm. Journ. 1895, Nr. 1296, 27 april, p. 937. — Ueber die Geschichte der Zündhölzchenindustrie und die Monopolisierung derselben siehe C. Bührer, Chem.-Ztg. 1892, p. 1693 und Wlad. Jettel, ebenda 1894, p. 284; 1896, p. 210; 1903, p. 51. — Das österreich. Sanitätswesen Jg. **14**, 1902, Nr. 39 u. 40 (Bericht über die P-Industrie u. die P-Verg. in Oesterreich). — F. Fittica, Chem.-Ztg. 1901, p. 261 (F. hält den amorphen P für eine Verbindung von der Formel N_2SH_2). — M. W. Beijerinck, Archives néerland. sc. exact. et nat. [2] **9**, 1904, p. 131 (wichtige Arbeit über stark reduzierende Mikroben, von denen wir vermuten können, dass sie auch Oxydationsstufen des P stark reduzieren). — L. Lewin, Ber. d. D. pharmac. Ges. Jg. 1904, p. 67 (Entstehung der P-Verg.). — Derselbe, Die Fruchtabtreibung durch Gifte und andere Mittel. Zweite Aufl. (Berlin 1904), p. 224.

Aetiologie. v. Hauff, Württemb. Korr.-Bl. 1860, Nr. 34, p. 268 (Tod durch P-Paste). — Schultzen & Riess, Charité-Annalen Jg. **15**, 1869 (ak. P-Verg. u. ak. Leberatrophie). — Hermann, St. Petersb. m. W. 1872, p. 499. — H. Marcusson, Ein Beitrag zur Lehre von der Verg. auf Grundlage der in Livland vorgekommenen häufigsten Vergiftungsarten. Diss. Dorpat 1893. — C. Seydl, Vj. f. ger. Med. Bd. **6**, 1893, p. 281. — Allard, Upsala Läkareför. Förhandlingar **32**, 1896, p. 33 (P als Abortivum in Schweden und im Auslande). — Joh. Franke, Ak. Verg. durch P-Leberthran. Diss. Halle 1901. — Nebelthau, M. m. W. 1901, Nr. 34 (ak. Verg. durch P-Leberthran). — J. Kratter, Vj. f. ger. Med. Bd. **23**, 1902, p. 1 (P als Abortivum). — L. Lewin, siehe oben.

Experimentelles. E. Meyer, De intoxicatione acuta phosphoro effecta. Diss. Dorpat 1861. — R. Köhler & Renz, Toxik. Vers. über P. Tübingen 1861. — Ph. Munk & E. Leyden, Die ak. P-Verg. Berlin 1865. — Jul. Hartmann, Zur ak. P-Verg. Diss. Dorpat 1866. — E. Ménard, Étude exp. sur quelques lésions de l'empoisonnement aigu par le P. Thèse de Strasbourg 1869 (mit 1 Tafel). — Bauer, Z. f. Biol. Bd. **7**, 1871, p. 63 u. Bd. **14**, 1878, p. 526 (Stoffwechsel, Eiweisszerfall). — F. A. Falck, Arch. exp. P. Bd. **7**, 1877, p. 369 (Vergleich des inanitiellen Stoffwechsels mit dem bei P-Verg.). — H. Meyer, Ebenda Bd. **14**, 1881, p. 313. — Miura, Virch. Arch. Bd. **96**, 1884, p. 55 (Uebergang auf den Fötus). — O. Nasse, Sitz.-Ber. der Rostocker Naturforschenden Gesellsch. vom 16. Mai 1885 (amorpher P ist intravenös giftig). — Jos. Neumann, Exp. Studien zur P-Verg. Diss. Rostock 1886. — H. Leo, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **9**, 1885, Heft 4. — A. Cahn, Ibid. Bd. **10**, 1886, p. 517 (der Magensaft enthält bei P-Verg. unter Umständen Fleischmilchsäure). — E. Stadelmann, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 270. — Aug. Kluge, Unters. über die Wirkungen des P nebst Bemerkungen über die Bildung der Peptone in den Organen. Inaug.-Diss. Rostock 1890 (unter Nasse). — G. Badt, Kritische u. klinische Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei P-Verg. Diss. Berlin 1891. — Münzer, Inn. Cbl. 1892, Nr. 24 u. Deutsches Arch. f. kl. M. Bd. **52**, 1894, p. 199 (Stoffwechsel). — T. Araki, Z. f. physiol. Ch. Bd. **17**, 1893, p. 311. — Lo Monaco, Virch. Jbt. 1893, I, p. 374 (Gasstoffwechsel). — A. Scheider, Einige exp. Beiträge zur Kenntnis der P-Verg. Diss. Würzburg 1895. — Ad. Lunz, Ueber das Verhalten der Elastizität der Arterien bei Verg. mit P, Arsen u. Blei. Diss. Dorpat 1892. — Arth. Hauser, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 165 (bei Durchströmungsversuchen hindert P die Hippursäuresynthese in der Niere; der Geruch nach P verschwindet im Blute). — R. Kobert, Naturf.-Vers. zu Cassel 1903, path. Sektion (an mit P durchströmten Herzen von Warmblütern tritt keine Fettdegeneration ein). — Ernst Schwalbe, Ebenda (am Jodipinhund wandert nach P Jodfett in die Leber). — G. Rosenfeld, Ebenda (bei sehr fettarmen Hunden macht P-Verg. keine Fettleber). Siehe ferner die vielen anderen Arbeiten dieses Forschers unten.

Einige wichtige Symptome. Jablonski, Virch. Jbt. 1879, I, p. 404 (Leuchten der Exspirationsluft noch 24 Stunden nach dem Genuss von Zündhölzchenköpfchen; Knoblauchgeruch noch nach 3 Tagen). — J. Briliant, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 439 (Wirk. auf das Froschherz). — H. Hebra, Philad. med. Times 1882, 23 sept., p. 866 (trotz 6tägiger Dauer kein Ikterus). — H. Hessler, Vj. f.

ger. Med. Bd. **35**, 1882, p. 248 u. Bd. **36**, p. 10 (der Ikterus kann in den ersten 3 Tagen fehlen, später aber fast nie). — Coester, Ebenda Bd. **17**, 1899, p. 63 (rauschartige Zustände, starke Erregung, Mordsucht, Heilung). — S. E. Henschen, Neurol. Cbl. **17**, 1898, Nr. 9 (70jähr. Mann übersteht eine ak. P-Verg., bekommt aber P-Lähmung). — Derselbe, Ebenda 1900, Nr. 12 (unter 7 Fällen von P-Verg. fand sich 6mal Neuritis). — J. Pal, Inn. Cbl. 1897, p. 784; 1898, p. 653; 1901, p. 94 (der Tod erfolgt bei nicht überletalen Dosen nicht vom Herzen aus, sondern durch Schädigung des Gefässsystems). — Görges, Ther. Mh. 1901, p. 47 (2 Fälle mit heftigen Krämpfen). — Routa, Prager m. W. 1903, p. 479 (Tetanie, tonische Krämpfe, Heilung). — Franz Vollbracht, W. kl. W. 1901, Nr. 52 (2 Fälle von P-Gangrän, einmal an den Nates und einmal an den Füssen). Sämtliche auf den Stoffwechsel bezüglichen Arbeiten siehe bei S. Weber, in Asher-Spiro, Jg. **3**, 1904, erste Abt., p. 284 (Bauers Schlüsse sind unhaltbar). — Václav Plavec, Pflüg. Arch. Bd. **104**, 1904, p. 1 (der P wird im Blute teils oxydiert, teils ans Protoplasma gebunden).

Anat. Veränderungen, abgesehen von Leber und Knochen. Senftleben, Virch. Arch. Bd. **36**, 1866, p. 528 (Fettdegen. der Drüsen u. Zotten der Dünndarmschleimhaut). — Dastre & Morat, Gaz. méd. de Paris 1879, Nr. 21, p. 273 (das Fett der Fettdegeneration liefert saure Asche, enthält also Lecithin). — Danillo, Ueber die Veränderungen des Rückenmarks bei P-Verg. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1880, russisch; Petersb. med. W. 1880, p. 133; Compt. rend. **93**, 1881, Nr. 22 (analoge Veränderungen als Popow bei Arsen und Blei gefunden hat; vergl. jedoch die Kritik von Schultze & Kreissig in Virch. Arch. Bd. **102**, 1885, p. 286 u. 299). — Stan. Trzebinski, Ueber die Einwirkung der Härtungsmethoden auf die Beschaffenheit der Ganglienzellen im Rückenmarke der Hunde und Kaninchen. Diss. Heidelberg 1887 (unter Schultze). — R. Guerrieri, Rivista sperim. di freniatr. 1893, p. 415 (Degen. der Pyramidenbündel in den hinteren Partien der Seitenstränge beim Hund nach P). — Derselbe, Ebenda 1896, p. 462 (Schwund der kolloiden Substanz der Schilddrüse nach P). — E. Rossi, Rivista di Patol. nerv. e ment. 1897, Nr. 12 (Degen. des Gehirns u. Rückenmarks an Hunden nach P). — P. Ehrlich, Charité-Annalen Jg. **7**, 1882, p. 231 (symmetrische Fussgangrän). — Haberda, Friedreichs Blätter 1895, p. 22 (Hautgangrän an den Füssen). — F. Vollbracht, siehe oben. — H. Ribbert, Nephritis und Albuminurie. Bonn 1881. — Fränkel & Röhmann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **4**, 1881, p. 439. — Cornil & Brault, Journ. de l'Anat. et de Phys. **18**, 1882, p. 1. — Miura, Virch. Arch. Bd. **96**, 1884, p. 54. — Knoll, Tagebl. d. Heidelberger Nat.-Forsch.-Vers. 1889 (Muskelveränderungen bei P-Verg.). — Neuberger, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 39 (Kalkablagerung in den Nieren). — Fr. Heilborn, Ueber Veränderungen im Darme nach Verg. mit Arsen, Chlorbaryum und P. Diss. Würzburg 1891. — Nissl, Z. f. Psychiatrie Bd. **48**, 1892, p. 675 (Veränderungen der Vorderhornzellen durch P, Blei und Arsen. — Otto Taussig, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 161 (im Gegensatz zu den Befunden am Huhn von Fränkel & Röhmann tritt bei Mensch u. Kaninchen keine Verminderung der roten Blutkörperchen ein). — R. v. Jaksch, D. m. W. 1893, p. 10 (relative Vermehrung). — E. Stadelmann, Der Ikterus. Stuttgart 1891 (mässige Zerstörung der roten Blutkörperchen beim Hund). — D'Amore & Falcone, Arch. internat. Pharmacod. **1**, 1894, p. 247 (kleine Dosen vermehren das Hämoglobin, grosse vermindern es und die Zahl der roten Blutkörperchen). — Joh. Tirmann, Görbersd. Veröffentl., hrsgbn. von R. Kobert, Bd. **2**, 1898, p. 143 (Blutzersetzung bei Katzen). — Tallqvist, Ueber Anämie. Helsingfors 1900. — R. Heinz, Zieglers Beitr. 1901 (Blutschädigung u. deren Folgen). — Jul. Vogel, Arch. internat. Pharmacod. **10**, 1902, p. 187 (bei Hühnern machen schon kleine Dosen P Schwund des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen). — Corin & Ansiaux, Vj. f. ger. Med. Bd. **7**, 1894, p. 79 u. 212 (das Blut verliert seine Gerinnbarkeit). — Friedländer, Ueber P-Verg. bei Hochschwangeren. Diss. Königsberg 1892. — Th. Rosenheim, Pflüg. Arch. Bd. **54**, 1893, p. 61 (relatives Hungern wirkt wie P-Verg.). — Kossel & Freytag, Z. f. physiol. Ch. Bd. **17**, 1893, p. 431 (Protagon schwärzt sich mit Osmiumsäure nur, wenn es Lecithin enthält). — Puppe, Vj. f. ger. Med. Bd. **12**, 1896, Suppl. p. 95 (Fettembolien können bei P-Verg. z. B. in den Lungen vorkommen; in der Haut führen sie zu Gangrän). — A. Ignatowski, Inn. Cbl. 1896, p. 19 (die arbeitenden Muskeln degenerieren bei der P-Verg. zuerst, und zwar fettig). — Schmaus & A. Böhm, Virch. Arch. Bd. **152**, 1898, H. 2 (aus Kernen von Leukocyten entstehen Rösselsche Körperchen). — Daddi, Lo Sperimentale **52**, 1898, p. 215 (der Aetherextrakt aus Blut u. Lymphe nimmt in den ersten 8—30 Stunden bei P-Verg. zu). — J. Pal, Z. f. Heilkunde

Bd. **21**, 1900, p. 15 (das Herz des Menschen wird bei P-Verg. meist leer oder wenig gefüllt gefunden). — Leick & Winckler, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 163 (Herkunft des Herzfettes). — Kratter, Vj. f. ger. Med. Bd. **23**, 1902, p. 1 (7 Fälle von P-Verg. bei Schwangeren als Abortivum). — Ant. Wassmuth, Ebenda Bd. **26**, 1903, p. 12 (Uebertritt u. Wirkung des P auf menschliche u. tierische Föten). — V. Rubow, Unters. über normale u. fettig entartete Herzen. Diss. Kopenhagen 1903. Dänisch. — Arn. Orgler, Virch. Arch. Bd. **176**, 1904, p. 413 (in Gegensatz zu Rubow, nach dem schon eine Steigerung des Fettgehaltes um 0,24 % sich am Herzen sichtbar erweist, fand O. in Uebereinstimmung mit Rosenfeld, dass zwei Nieren, von denen die eine mikrosk. gar kein Fett aufwies, während die andere die stärkste Fettdegeneration aufwies, chemisch gleich viel Fett enthielten). — Otto Neubauer, M. m. W. 1904, p. 1133 (wie schon Altmann gefunden, schwärzen Palmitin u. Stearin sich mit Osmiumsäure nicht, wohl aber ausser Olein z. B. Neurin und andere ungesättigte Verbindungen). — Alf. Pilzecker, Z. f. physiol. Ch. Bd. **41**, 1904, p. 157 (Brauersche Cylinder in der Galle neben Eiweiss).

Leber und Galle. v. Hauff, Württ. Korr.-Bl. 1860, Nr. 34 (Entdeckung der P-Fettleber). — Koch, Ebenda 1861, Nr. 32, p. 249 (Entdeckung des Leberschwundes nach P). — Lewin, Virch. Arch. Bd. **21**, 1862, p. 506. — R. Virchow, Virch. Arch. Bd. **32**, 1865. — Munk & Leyden, Die akute P-Verg. Berlin 1865. — Mannkopf, W. m. W. 1863, Nr. 26. — L. Meyer, Virch. Arch. Bd. **33**, 1865. — Alter, P-Verg. Diss. Breslau 1867. — Ebstein, Arch. d. Heilkunde Jg. 1867, 1868, 1869. — Bollinger, D. Arch. f. kl. M. Bd. **6**, 1869, p. 94. Die vorstehenden Arbeiten suchen die Genese des P-Ikterus der Leber zu erklären. — E. Aufrecht, Med. Cbl. 1878, Nr. 35 u. D. Arch. f. kl. M. Bd. **23**, p. 331 (Cirrhose der Leber u. Nieren nach P bei Tieren). — Erman, Vj. f. ger. Med. Bd. **33**, 1880, p. 61 (ak. Leberatrophie nach P). — H. Hebra, Philad. med. Times 1882, 23 sept., p. 866 (letaler Fall ohne Ikterus trotz 6tägiger Dauer). — Cornil & Brault, Journ. de l'Anat. et de Phys. **18**, 1882, p. 1 (die Leber ist das erste Organ, an welchem sich bei Meerschweinchen die P-Verg. markiert). — C. Hilton Fagge, Guys Hospital Reports **41**, 1883, p. 13 (bringt die in Fig. 34 wiedergegebenen Dämpfungsbilder der Leber). — Ackermann, Sitz.-Ber. d. naturforsch. Ges. zu Halle vom 28. Febr. 1880; Tagebl. d. Magdeburger Naturforschervers. vom 19. Sept. 1884, p. 98; Virch. Arch. Bd. **115**, 1889, p. 216 (mit farbiger Tafel). — A. Lebedeff, Pflüg. Arch. Bd. **31**, 1883, p. 11 (beim Leinölhund findet nach P-Verg. Transport von Leinöl vom Unterhautzellgewebe in die Leber statt). — v. Stark, D. Arch. f. kl. M. Bd. **35**, 1885, p. 96 (für einen Teil des Leberfettes hat Lebedeff recht; ein anderer entsteht in der Leber aus Eiweiss). — H. Leo, Z. f. physiol. Ch. Bd. **9**, 1885, H. 4 (die Leber nimmt an Fett mehr zu als der übrige Körper abnimmt). — W. Schmitt, Ueber den Fettgehalt der Tiere nach P-Verg. Diss. Bonn 1885. — G. Kroenig, Die Genese der chronischen interstitiellen P-Hepatitis. Berlin 1887, mit 2 Tafeln. — Dinkler, Ueber Bindegewebs- und Gallengangsneubildung in der Leber bei chron. P-Verg. u. ak. Leberatrophie. Diss. Halle 1887. — Podwyssotzki, St. Petersb. m. W. 1888, Nr. 24 (Leberveränderungen nach P). — Nathanson, Beruht die nach P-Verg. eintretende Fettleber auf Fettinfiltration oder Fettmetamorphose? Diss. Berlin 1889. — Ziegler & Obolinsky, Zieglers Beiträge Bd. **2**, 1888, p. 293. — M. Yamene, W. kl. W. 1891, p. 507 (Leberatrophie nach P am Menschen). — Arth. Heffter, Arch. exp. P. Bd. **28**, 1890, p. 113 (bei P-Verg. nimmt der Lecithingehalt der Leber um 50 % ab, während der Fettgehalt umgekehrt entsprechend dem Lecithinschwund steigt). — E. Stadelmann, Der Ikterus (Stuttgart 1891), p. 189 u. 193. — L. Hedderich, M. m. W. 1895, p. 93 (Leberatrophie nach P). — Aufrecht, D. Arch. f. kl. M. Bd. **58**, 1897 (exp. Lebercirrhose nach P). — G. Rosenfeld, Kongr. f. inn. M. 1897, p. 424; Allgem. m. Centr.-Ztg. 1897, Nr. 60. — E. Pflüger, Pflüg. Arch. Bd. **71**, 1898. p. 318. — Schmaus & A. Böhm, Virch. Arch. Bd. **152**, 1898, H. 2 (Wirk. auf die Leber von Mäusen u. Meerschweinchen. Mit Tafel). — J. Athanasiu, Pflüg. Arch. Bd. **74**, 1899, p. 511 (bei P-Verg. schafft der Organismus das in Fett eingehüllte Gift nach der sauerstoffärmsten Stelle. So erklärt sich die Fettleber der Frösche). — Mart. Jacoby, Z. f. physiol. Ch. Bd. **30**, 1900, p. 174 (bei der P-Verg. findet Autolyse der Leber statt). — G. Rosenfeld, Allgem. m. Centr.-Ztg. 1900, Nr. 89, Vortr. in der Med. Sekt. d. Schles. Ges. f. vaterl. Kultur vom 19. Okt. 1900 (bei P-Verg. sehr abgehungerter Hunde tritt keine Fettleber auf; bei Kokosfetthunden oder Hammelfetthunden wandert unter dem Einfluss des P dieses fremde Fett in die Leber, deren Glykogen gleichzeitig schwindet). — Sansoni & Serono, Internat. med. Kongr. 1900 (das Leberfett besteht nach P-Verg. zumeist aus Fettsäuren, während das

Unterhautfett Glycerid ist. Diese Leberfettsäuren stammen z. T. aus Lecithin u. Eiweiss der Leber). — G. Rosenfeld, Kongr. f. inn. M. 1901, p. 518 (Antagonismus von Glykogen u. Fett in der Leber; die Fettanreicherung kommt nur in nicht degenerierten Zellen zu stande). — C. Hester, Virch. Arch. Bd. **164**, 1901 (Fettspaltung u. Fettaufbau im Gewebe nach der Auffassung von Ricker; mit Tafel). — F. Kraus & A. Sommer, Hofmeisters Beitr. Bd. **2**, 1902, p. 86. — G. Herxheimer, in Lubarsch-Ostertag Ergebnisse Jg. **8**, pro 1902, p. 625 (Fettinfiltration u. Fettdegeneration; kritische Uebersicht über 189 Arbeiten). — G. Löwenbach, M. m. W. 1899, Nr. 22, p. 750 (die Fettfärbemethoden). — Rosenfeld, Inn. Cbl. 1903, p. 147 (bei Resorption pneumonischer Exsudate können aus Eiweiss niedere Fettsäuren werden, die im Harn erscheinen). — Odde & Olmes, Compt. rend. de la soc. biol. 1904, p. 386 (bei schnellem Tode von Meerschweinchen nach P-Verg. fehlte das Fett in der Leber, bei späterem Eintreten niemals). — Waldvogel & Tintemann, Pathol. Cbl. Bd. **15**, 1904, Nr. 3 (bei P-Verg. enthält die Leber im Fett wie bei der Autolyse Jekorin, Lecithin u. Protagon, die doch wohl autochthon sind). — Waldvogel, Cbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankheiten Jg. 1903 u. Virch. Arch. Bd. **177**, 1904, p. 1 (Autolyse u. fettige Degeneration haben mikroskopisch grosse Aehnlichkeit). — Dietrich & Hegler, Arb. aus dem path. Institut zu Tübingen Bd. **4**, 1904, p. 3 (über dasselbe). — G. Rosenfeld, B. kl. W. 1904, Nr. 22—23 (in diejenigen Organe, in welchen eine chemisch nachweisbare Fettvermehrung auftritt, wie Leber und Herz, wandert das Fett ein; in denjenigen dagegen, in welchen das Fett nur mikroskopisch, aber nicht chemisch vermehrt ist, handelt es sich um Sichtbarwerden durch Autolyse). — R. Kretz, in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse Jg. **8**, pro 1902, p. 514 (es gibt 2 Formen des Leberschwundes, eine mit erhaltener Kernfärbung und eine mit frühzeitigem Schwund derselben. Zur ersten gehört die P-Verg.; hier betrifft der Protoplasmaschwund namentlich die Peripherie des Acinus). — R. Tischner, Virch. Arch. Bd. **175**, 1904, p. 90 (vergl. Untersuchungen über Fettbildung in der Leber. Mit Tafel).

Harn. O. Storch, Die akute P-Verg. in toxikologischer, klinischer und forensischer Hinsicht. Kopenhagen 1865; ref. in Arch. exp. P. Bd. **7**, 1877, p. 376. — Schultzen, Z. f. Chem. 1867, p. 138. — Schultzen & Riess, Charité-Annalen Jg. **15**, 1869, p. 1. — Ossikowszky, W. m. Presse 1870, Nr. 50—51. — v. Mering, D. Z. f. prakt. M. 1875, Nr. 41, p. 329 (Fleischmilchsäure im Harn). — Baumann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **6**, 1882, p. 184 (Oxysäuren im Harn). — Thibaut, Compt. rend. **90**, 1880, p. 1173. — Cazeneuve, Revue mens. de méd. et de chir. 1880, p. 265. — Fr. Selmi, Archiv der Pharmazie Bd. **217**, 1880, Heft 4. — Goldmann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **12**, 1888, p. 254 (Cystinurie). — Brenzinger, Ebenda Bd. **16**, 1892, p. 552 (über dasselbe). — P. Araki, Z. f. physiol. Ch. Bd. **17**, 1893, p. 314 (Milchsäurebildung). — Harnack, B. kl. W. 1893, p. 1138 (Peptonurie). — W. Rohitschek, Ebenda p. 569 (über dasselbe). — Münzer, D. Arch. f. kl. M. Bd. **52**, 1893, Heft 3—4; Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 164. — Reichel, W. kl. W. 1894, Nr. 9—10 (P-Diabetes). — P. Palma, Z. f. Heilk. **15**, p. 463 (Acetonurie). — A. Hauser, Arch. exp. P. 1895, p. 165. — Lo Monaco, Arch. ital. de Biol. **28**, 1897, p. 201. — Scip. de Rossi, Policlinico **5**, 1898, p. 149. — M. Laub, W. kl. W. 1898, Nr. 2 (Glykosurie). — K. Walko, Z. f. Heilkunde Jg. **22**, 1901, p. 339 (alimentäre Glykosurie, Acetonurie). — G. Gamel, De l'élimination des composés oxygénés du phosphore; modifications qu'ils apportent dans les urines; transformations qu'ils subissent dans l'organisme. Montpellier 1901. — Heffter, in Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiol. Jg. **2**, 1903, 1 Abt., p. 113.

Therapeutisches. Personne, Compt. rend. **68**, 1869, p. 543; Journ. de Chim. méd. [5 sér.] **5**, 1869, p. 559 (Terpentinöl empfohlen). — Thom. Hay, Philad. med. and surg. Reporter **21**, 1869, p. 274 (ebenso). — Herm. Köhler, B. kl. W. 1870, Nr. 1 (ebenso). — Derselbe, Ueber Wert und Bedeutung des O-haltigen Terpentinöles für die Therapie der ak. P-Verg. Halle 1872. — Rommelaere, Bullet. de l'Acad. de méd. de Belgique 1874, Nr. 13. p. 1184 (wichtige Versuche an Hunden mit P u. Terpentinöl). — Laboulbène, Gaz. des hôp. 1879, Nr. 46, p. 361 (durch Terp. geheilte schwere P-Verg.). — J. Fort, Des combinaisons cliniques du phosphore et de l'essence de terebinthine; deductions physiologiques et cliniques. Thèse de Paris 1881. — E. Rondot, Empoisonnement aigu par le phosphor, traité par l'essence de térébinthine. Bordeaux 1886. — Joh. Antal, Orvosi hetilap 1891, Nr. 48 (Kaliumpermang.). — Arpad Bókai und Korányi, Ther. Mh. 1892, p. 159 (über dasselbe). — Hajnos, Gyogyascat 1892, Nr. 2 und Pester med.-chir. Presse 1892, Nr. 9 (über dasselbe). — E. Münzer, Inn. Cbl. 1892, p. 489 u. Arch. exp. P. Bd. **33**, p. 164 (P-Verg. führt zu abnormer Säure-

bildung u. muss mit Alkalien behandelt werden). — Osc. Busch, Exp. Versuche über die Wirksamkeit des Terpentinöles als Antidot bei der ak. P-Verg. Diss. Dorpat 1892. — S. West, Lancet 1893, 4 febr., p. 245. — J. Roussel, Allg. Wiener Ztg. 1893, Nr. 19 (bei gleichzeitiger Anwendung von Eucalyptusöl werden Dosen bis zu 4 mg P täglich ertragen). — J. Erdös, Ung. Arch. f. M. Bd. **1**, 1893, p. 315 (Kalium permang.). — Fr. Lanz, B. kl. W. 1895, Nr. 40 (die Antal-sche Methode leistet nicht mehr als andere Behandlungsweisen). — J. Hulot & F. Ramond, La Presse méd. 1901, Nr. 6 (die Verbindung des P mit Terpentinöl ist so wenig giftig, dass man 4 g davon einem Kan. geben kann; an Menschen lässt sie sich therapeutisch benutzen). — Václav Plavec, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 150 (gegen den resorbierten P ist Terp. wirkungslos; mit weiterer Lit.). — Max Fischer, Ueber die Prognose der ak. P-Verg. nach Eintritt von Ikterus u. Leberschwellung, bezw. schwerer Intoxikationserscheinungen. Diss. Leipzig 1902. — Ant. Krinner, Ueber 7 ak. P-Verg. mit Berücksichtigung der neueren Theorien. Diss. München 1902. — Konr. Stich, Pharmac. Ztg. 1902, Nr. 55, p. 567 (es giebt keine Verbindung von P u. Terpentinöl). — Derselbe, M. m. W. 1902, Nr. 32, p. 1347 (das Terpentinöl hindert nur die Verdunstung u. die Resorption des P). — Aug. Fischer, Pflüg. Arch. Bd. **97**, 1903, p. 592 (es giebt doch Verbindungen von P u. Terpentinöl). — Václav Plavec, W. m. Presse 1904, Nr. 11 bis 16 (die gesamte Ther. der P-Verg., mit Lit.). — Stephan Minovici, Pharm. Centralhalle 1904, Nr. 28, p. 532 (die Formel der Verbindung ist wahrscheinlich $H_2(C_{10}H_{15})PO_3$).

Knochen. Lorinser, Med. Jb. des österr. Staates Bd. **51**, 1845, p. 257. Heyfelder, Preuss. Vereinsztg. 1845, Nr. 45. — Strohl, Gaz. méd. de Strasbourg 1845, Nr. 11, p. 360. — Lorenz Geist, Korr.-Bl. d. bayer. Aerzte 1846. — Geist & Bibra, Die Krankheiten der Arbeiter in den P-Zündholzfabriken. Erlangen 1847. — Lorinser, Z. d. Ges. der Aerzte in Wien Jg. 7, 1851, p. 22. — L. Geist, Die Regeneration des Unterkiefers nach totaler Nekrose durch P-Dämpfe. Erlangen 1852 (mit 2 Tafeln). — Maier, Korr.-Bl. des württemb. Aerztevereins 1855. — Trélat, De la nécrose caussée par le Phosphore. Thèse de Paris 1857. — Schuh, Oesterr. Z. f. prakt. Heilk. 1860, p. 737. — Senftleben, Virch. Arch. Bd. **18**, 1860, p. 346. — Billroth, Chir. Klinik in Zürich 1860—1867. Berlin 1869. — Thiersch, De maxillarum necrosi phosphorica. Lipsiae 1867; Arch. d. Heilk. 1868, p. 71. — Fournier et Ollivier, Union médicale 1869, p. 461. — Hofmokl, W. m. Jb. 1871, p. 463 (Bericht über 88 Fälle aus den Jahren 1852—1870). — Gg. Wegner, Virch. Arch. Bd. **55**, 1872, p. 11 (mit 2 Tafeln). — v. Schulthess-Rechberg, Ueber P-Nekrose und den Ausgang ihrer Behandlung. Diss. Zürich 1879. — W. Sc. Savory, Med. chir. Transact. **157**, 1874, p. 187. — Victor Schulz, Ueber P-Nekrose und deren Behandlung. Inaug.-Diss. Jena 1877. — Fr. Kleinmann, Die Phosphornekrose. Leipzig 1883. Mit 6 Holzschnitten und 1 lith. Tafel (Uebersicht der ganzen Frage mit besonderer Rücksicht auf Zahnärzte). — Eine weitere Abb. findet sich bei Tillaux, Traité d'anat. topogr. **1** (Paris 1877), p. 359. — N. S. Korsakow, Zur Pathogenese der Rachitis. Diss. Moskau 1883. — Lauenstein, D. m. W. 1889, Nr. 28, p. 567. — H. Haeckel, Die P-Nekrose. Habilitationsschrift. Berlin 1889. — Derselbe, Arch. f. kl. Chir. Bd. **39**, 1890, H. 3—4. — Ewing Mearzs, Philad. med. Times 6 jan. 1886, p. 12 (mit Abb. und weiterer reicher Lit.). — E. Rose, D. Z. f. Chir. Bd. **25**, 1887 (das Leben der Zähne ohne Wurzel; mit 3 Tafeln). — Max Kassowitz, Beiträge zur Kinderheilkunde, erstes Heft, Wien 1890 (zur Theorie der Rachitis). — J. Naumann, Zur Kenntnis der P-Nekrose. Diss. München 1892. — Kocher, Zur Kenntnis der P-Nekrose; amtlicher Bericht. Biel 1893 (mit vielen Abb.). — Derselbe, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1894, Nr. 3. — Netter, Ueber die P-Nekrose der Kieferknochen. Diss. Halle 1894. — Magitot, Revue d'hyg. **17**, 1895, p. 201; Bullet. de l'Acad. de Méd. **33**, 1895, Nr. 10. — Bogdanik, Chir. Cbl. 1896, Ber. über den 25. Chir.-Kongress. — Riedel, Arch. f. kl. Chir. Bd. **53**, 1896, H. 3. — Kissel, Virch. Arch. Bd. **144**, 1896, H. 1 (P-Dosen, welche einen günstigen Einfluss auf den wachsenden Knochen ausüben, giebt es nicht). — W. kl. Rundschau 1896, Nr. 29, p. 503 (P-Nekrose 19 Jahre nach dem Aussetzen der Zündhölzchenfabrikation). — E. Kirchhoff, Eulenb. Realenc. Bd. **19**, 1898, p. 49 (zusammenfassender Artikel mit Lit.). — Mahn, Le phosphorisme dans les manufactures d'allumettes, hygiène, prophylaxie. Thèse de Paris 1898. — Offer, W. m. Blätter 1899, p. 223 (die chem. Analyse zeigt, dass in nekrotischen Teilen des Kiefers bei P-Nekrose eine Zunahme der ätherlöslichen Substanzen eintritt). — W. F. Dearden, Brit. med. Journ. 28. Juli 1899 (das Verhältnis der Phosphorsäure zum Kalk steigt

in den Knochen der Zündhölzchenarbeiter durch Bildung saurer Phosphate). — Ralph Stockman, Brit. med. Journ. 7 jan. 1899 (Nachweis von Tuberkelbazillen im Eiter bei P-Nekrose). — Courtois-Suffit, La Presse méd. 1899, Nr. 35. — v. Stubenrauch, Arch. f. kl. Chir. Bd. **59**, 1899, H. 1. — Schuchardt, Die Krankheiten der Knochen u. Gelenke. Deutsche Chir. Bd. **28**, 1899. — J. Naumann, Zur Kenntnis der P-Nekrose. Münchn. med. Abh. I. Reihe, H. 12. — Joh. Levai, W. kl. Rundschau 1900, Nr. 33—34. — v. Stubenrauch, Ber. über den Chir.-Kongr. 1900 u. 1904. — Derselbe, Die Lehre von der P-Nekrose. Samml. kl. Vorträge, N. F. Nr. 303, 1901. — Röpke, Z. der Centralstelle f. Arbeiterwohlfahrtseinrichtungen 1901, Nr. 1.

Nachweis, chemisches Verhalten. Scheerer, Liebigs Ann. Bd. **112**, 1859, p. 216. — Dusard, Compt. rend. **43**, 1856, p. 1126. — Blondlot, Z. f. anal. Ch. Bd. **1**, 1862, p. 129. — Elvers, Vj. f. ger. M. Bd. **24—25**, 1876, H. 1 (Nachw. in der nach 8 Wochen exhumierten Leiche). — Franc. Selmi, Atti di reale Accad. dei Lincei 1875—1876. — Franc. Selmi (e Stroppa), Nuovo essame di urina fosforate; Bologna 1880. — Derselbe, Z. f. anal. Ch. Bd. **21**, 1882, p. 481. — H. Friedberg, Virch. Arch. Bd. **83**, 1881, p. 501 (P-Nachweis gelang noch 3 Monat nach der Beerdigung). — Paltauf, W. m. W. 1888, Nr. 25 (P-Nachweis gelang ebenfalls noch 3 Monat nach der Beerdigung). — Poleck, Arch. der Pharmazie Bd. **25**, 1887, p. 205 (Darstellung flüchtiger P-Verbindungen aus dem Gehirn). — P. Hollefreund, Beitr. z. Erm. des P bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen. Diss. Erlangen 1890. — Wefers Bettink & Embden, Chem. Cbl. 1893, p. 1104 (der P enthält immer Arsen). — Noé, Compt. rend. de la soc. de biol. 1894, 5 mai (beim Verreiben von Tierorganen oder von Bierhefe mit P entsteht PH_3. — G. Pollacci, Malpighia **8**, 1894 (Verbreitung u. Nachw. von organisch gebundenem P in Pflanzen mit molybdäns. Ammon u. Zinnchlorür). — A. Hilger & H. Nattermann, Forschungsberichte über Lebensmittel etc. Jg. **4**, 1897, p. 241. — Marpmann, Bakt. Cbl. Bd. **22**, 1897, Nr. 20, p. 583 (Bildung von Phosphorwasserstoff aus Lecithin durch Mikroben). — Konr. Stich, Mitteilungen über einige während des Jahres 1898 im anal. Laborat. der Krankenhausapotheke zu Leipzig ausgef. Arbeiten; Leipzig 1899 (Bildung flüchtiger P-Verbindungen bei der Fäulnis). — H. Ekroos, Arch. der Pharmazie Bd. **236**, 1898, p. 627 (im P-Oel ist der P z. T. nicht frei, sondern gebunden). — E. Louise, Compt. rend. **129**, 1899, p. 394 (Nachweis des freien P in Fetten). — Czapski, Z. f. anal. Ch. Bd. **39**, 1900, p. 478 (Nachw. sehr kleiner Mengen von P durch Destillation mit CO_2). — N. Alb. Barbieri, Compt. rend. **131**, 1900, p. 347 (bei 18stündiger Digestion des Gehirns von Säugetieren bei 45° entsteht PH_3). — B. Kreps, Methode des P-Nachw. in ger.-chem. Fällen und deren kritische Begutachtung. Diss. St. Petersburg 1901. — Cos. Binda, Giornale di medicina legale 1900, Nr. 2, p. 63. — Halasz, Z. f. anorg. Ch. Bd. **26**, 1901, p. 438. — P. E. Alessandri, L'Orosi **24**, 1902, p. 397; Chem. Cbl. 1902, I, p. 831. — J. Habermann & A. Oesterreicher, Z. f. anal. Ch. Jg. **40**, 1902, p. 761 (Nachw. des P bei Anwesenheit von Aether u. Alkohol). — Aug. Fischer, Pflüg. Arch. Bd. **97**, 1903, p. 578 (über den Nachw. bei Anwesenheit von Substanzen, welche das Leuchten hindern; über den Wert des Gehirns für den P-Nachw.; über die Bildung von PH_3 aus faulenden Massen und aus Kulturen von Penicillium brevicaule). — Walth. Straub, Z. f. anorg. Ch. Bd. **35**, 1903, p. 459; M. m. W. 1903, Nr. 27; Arch. der Pharmazie Bd. **241**, 1903, p. 338. — J. Katz, Pharm. Ztg. 1903, Nr. 77, p. 784 (Vereinfachung der Straubschen Methode zur quant. P-Bestimmung in P-Oel). — Schindelmeiser, Chem.-Ztg. 1903, Rep. p. 158. — Luigi Santi, Chem. Cbl. 1903, I, p. 197. — S. Bošnjakovič, Inn. Cbl. 1903, Nr. 41, p. 1010 (Nachw. von freiem P in der Leiche 468 Tage nach dem Tode). — Ch. Yokote, Arch. f. Hyg. Bd. **50**, 1904, p. 118 (Gummischläuche können beim Nachw. von PH_3 zu groben Täuschungen Anlass geben).

Abb. Organe von Menschen nach P-Verg. finden sich abgebildet bei Lesser, Atlas, Taf. 10, 16, 17 (im ganzen 10 Bilder). Ferner in Kast & Rumpel, Pathol.-anat. Tafeln, Hamburg 1892 (eine Tafel). — Eine Anzahl Arbeiten mit Abb. sind schon im vorstehenden mit erwähnt worden.

c) Giftige Phosphorverbindungen.

1. Von **giftigen niederen Oxydationsstufen** des P ist zwar oft geredet worden; jedoch ist eine solche, welche etwa aus freiem P ent-

stehen und die im vorstehenden beschriebenen P-Wirkungen hervorzurufen im stande wäre, nicht bekannt. Das schon S. 51 besprochene Phosphorsuboxyd, P_4O, welches die unterste Oxydationsstufe, deren Formel bekannt ist, darstellt, besitzt derartige Wirkungen sicher nicht, und die unterphosphorigsauren Salze, d. h. die Hypophosphite, ebenfalls nicht. Die Angabe, dass das Phosphortrioxyd, P_2O_3, die Giftwirkung des P bedinge, findet sich zwar in der Litteratur, ist aber unrichtig.

Lit. Thorpe & Sutton, Therap. Gazette **14**, 1890, p. 646 (das Trioxyd bedingt die Giftwirkungen des P). — Dieselben, Chem.-Ztg. 1891, p. 1886 (Chemisches über das Trioxyd). — Moritz Pitsch, Das Phosphorsuboxyd. Diss. Rostock 1900. — Pitsch & A. Michaelis, Chem. Ber. **32**, 1899, p. 338. — A. Michaelis & K. v. Arend, Liebigs Annalen Bd. **310**, p. 45; Bd. **314**, p. 259; Bd. **325**, p. 361 (über P_4O). — G. Gamel, Schweizer Wchschr. f. Pharm. **39**, 1901, p. 302 (die Hypophosphite werden im Organismus nicht oxydiert, die Phosphite aber wohl). — Siehe ferner die S. 51 citierten Arbeiten. — A. Stock, Chem. Ber. **36**, 1903, p. 1120 (Bildung von krystallisiertem P_4O auf indirektem Wege).

2. Der **Phosphorwasserstoff**, PH_3, weicht in seinen Wirkungen vom Arsenwasserstoff und Antimonwasserstoff, welche Blutgifte sind, erheblich ab. Er ist schon mehrfach an Tieren studiert worden, so von Eulenberg, Dybkowsky, Hendersen, Briliant, Hg. Schulz, namentlich aber von Jokote (unter Lehmann). Die Wirkung ist eine kumulative. Katzen und Kaninchen sind besonders empfindlich. Bei über 0,04‰ PH_3 in der Luft zeigen die Katzen rasch Würgen, Speichelfluss, Erbrechen, Schwanken, Kot- und Harnentleerung, Betäubung, Zuckungen, Tod unter Pupillenerweiterung. Bei geringerer Konzentration des Giftes sind die Symptome dieselben, nur kommen sie viel später. Bei Kaninchen sind Streckkrämpfe sub finem gewöhnlich. Die anatomischen Veränderungen sind bei rasch eintretendem Ende geringfügig; bei subakuter und chronischer Vergiftung kann es in der Leber zu schwacher Fetteinlagerung kommen. Das Blut wurde immer normal gefunden. Die Giftigkeit des Gases ist von früheren Autoren ums Zehnfache unterschätzt worden, denn noch ein einmaliger mehrstündiger Aufenthalt in einer Atmosphäre mit 0,025‰ hatte für die Katzen tödliche Nachwirkung. Der Angriffspunkt des Giftes ist offenbar das Centralnervensystem, welches nach kurzer Reizung gelähmt wird. Gelegenheit zur Entstehung von Spuren von PH_3 bietet z. B. das Arbeiten mit weissem Phosphor und die Entwicklung von Acetylengas. Nach Wolff enthält das aus amerikanischem Kalciumkarbid entwickelte Acetylen 0,04% und das aus schweizerischem 0,02% PH_3; Lunge & Cederkreutz fanden sogar ein Acetylen, welches 0,06% PH_3 enthielt. Diese Mengen sind mehr als hinreichend, um in geschlossenen Räumen schwere Vergiftungen von Menschen und Tieren zu veranlassen. Die bis jetzt vorliegenden Angaben über Vergiftung von Menschen durch unser Gift sind spärlich. Eulenberg berichtet, dass ein Mann, der grosse Mengen davon einatmete, rasch asphyktisch wurde und starb. Dietz behandelte einen Arbeiter, welcher PH_3 eingeatmet hatte. Die Symptome bestanden in Angst- und Druckgefühl auf der Brust, starker Dyspnöe und Erschwerung des Atmens, brennendem Schmerz hinter dem Brustbein, trockenem Husten, Eingenommensein des Kopfes, dumpfen Kopfschmerzen, Schwindel und Ohrensausen. Hühnefeld stellt nach eigener Erfahrung bei leichter Intoxikation Schmerz in der

Zwerchfellgegend, welcher nach dem Rücken ausstrahlt, sowie Frösteln in den Vordergrund. Todesfälle liegen nicht vor. — Die Leuchtpilze wie der Hallimasch, Agaricus melleus Vahl, und die beiden Rüblingsarten, Collybia tuberosa und cirrhata, leuchten nicht etwa durch Produktion von selbstentzündlichem Phosphorwasserstoff, ja der Hallimasch ist ein wohlbekömmlicher Speisepilz. Auch die Leuchtbakterien haben mit Phosphorwasserstoffbildung nichts zu thun.

Lit. Dybkowsky, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen 1866, p. 49. — J. Briliant, Zur Kenntnis der tox. Wirk. des Phosphors und Phosphorwasserstoffs auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1881, russisch; ref. in Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 439. — v. Boltenstern, Ueber Phosphorwasserstoffgas. Inaug.-Diss. Greifswald 1889 (unter Hg. Schulz). — Hg. Schulz, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 314. — Lunge & Cederkreutz, Z. f. angew. Ch. Jg. 1897, p. 651. — K. B. Lehmann, Sitz.-Ber. der physik.-med. Ges. zu Würzburg 1903, Sep.-Abdr. — Jokote, Arch. f. Hyg. Bd. **49**, 1904, p. 275 (dort alle übrige Lit).

3. Das **Phosphorsesquisulfid**, P_4S_3, wurde schon S. 284 erwähnt als eine Substanz, welche den gewöhnlichen gelben P der Zündhölzchen verdrängen soll. In Schweden werden thatsächlich solche P_4S_3-Hölzchen schon reichlich benutzt. Die in der Lit. über die Wirkungen dieser Substanz vorhandenen Angaben waren bis vor kurzem recht widersprechend, indem die einen starke Giftigkeit behaupteten, während die anderen die in Frage kommenden Dosen für harmlos erklärten. Nach sorgfältigen neueren Versuchen von Mörner, sowie von Santesson & Malmgren an sich selbst und an Tieren kann als sicher behauptet werden, dass eine einmalige Dose selbst von 0,5—1,0 g des reinen Sesquisulfides dem Menschen unschädlich ist. Füttert man allerdings Tiere längere Zeit, so kommt es zu Fettleber, vielleicht durch Abspaltung von Phosphor. Ferner findet durch Oxydation des P_4S_3 reichliche Säurebildung statt und fordert Darreichung von Alkalien. Gegen die Einführung der Sesquisulfidhölzchen im Deutschen Reiche ist, falls sie nicht infolge beigemischten Kaliumchlorats wegen zu feuergefährlich sein sollten, von pharmakologischem Standpunkte aus nichts einzuwenden. Natürlich darf die Masse nicht mit gelbem Phosphor verunreinigt sein; die Mitscherlichsche Probe darf nur sehr geringes Leuchten ergeben. Vielleicht gelingt es, die Präparate so weit zu reinigen, dass das Leuchten ganz wegfällt. Arbeitsräume, in denen mit dem Mittel hantiert wird, müssen gut ventiliert werden, da es SH_2 entwickelt.

Lit. C. G. Santesson, Nord. Medizinsk Archiv Jg. 1903, Abt. II, Anhang, p. 237. — C. G. Santesson & R. Malmgren, Skandin. Arch. f. Phys. Bd. **15**, 1903, p. 259 (mit Tafel). — Karl Bachem, Untersuchungen über die Giftigkeit des Phosphorsesquisulfids. Diss. Bonn 1904.

4. Das **Phosphortrichlorid**, PCl_3, ist im Gegensatz zu dem Sesquisulfid eine Flüssigkeit. Es ist farblos, hat einen stechenden Geruch und zersetzt sich bei Zutritt von Wasser nach folgender Formel:

$$\underset{\text{Phosphortrichlorid}}{PCl_3} + 3H_2O = \underset{\text{Phosphorige Säure}}{H_3PO_3} + \underset{\text{Salzsäure}}{3HCl}$$

Egli bekam nach zufälliger einmaliger Einatmung von PCl_3 schmerzhafte Augenentzündung, Brennen in Hals und Nase, Druck auf der Brust, Schluckbeschwerden, achttägigen Bronchialkatarrh. Vinassa

sah bei einem Studenten ganz analoge Erscheinungen. Bei Butjagins Versuchen an Tieren, namentlich an Katzen, kam es nach Einatmung mittlerer Dosen zu Speichelfluss, Rhinitis, Conjunctivitis, Dyspnöe, Tod. Die Sektion weist entzündliche Reizung der Atmungsorgane auf, bei stärkeren Dosen auch Trübung der Kornea. Die Symptome und der Befund erinnern an die von Lehmann bei Salzsäuredämpfen wahrgenommenen Wirkungen, nur wirkt das PCl_3 noch stärker als ClH. Schon bei 0,02 mg PCl_3 pro Liter Luft war die Wirkung eine recht erhebliche, falls die Atmung mehrere Stunden fortgesetzt wurde.

Lit. K. Egli, Ueber die Unfälle beim chemischen Arbeiten. Programm der Züricher Kantonalschule 1902, p. 49. — P. W. Butjagin, Arch. f. Hyg. Bd. **49**, 1904, p. 307.

5. Das **Jodphosphonium,** H_4PJ, zersetzt sich leicht in H_3P und HJ und wirkt dadurch giftig. Bei kleinen Dosen tritt natürlich nur die Wirkung des Phosphorwasserstoffs hervor. Bei innerlicher Eingabe an Kaninchen tötet es nach Santesson & Malmgren bei Dosen von 10—15 mg binnen einer Stunde. Die Symptome bestehen in Beschleunigung der Atmung, gesteigerter Peristaltik, Schwäche, Zittern, Krämpfen und Erstickung. Die Sektion ergab Blutaustritte in Lunge und Magen, sowie systolische Kontraktion der linken Herzkammer. Bei chronischer Vergiftung kommt es zu erheblicher Verfettung der Leber und des Herzmuskels; der Harn kann lipurisch werden, während die Nieren nicht auffallend verändert werden.

Lit. C. G. Santesson & R. Malmgren, Skan. Arch. f. Phys. Bd. **15**, 1904, p. 420. — C. G. Santesson, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 456.

6. Das **Tetraäthylphosphonium,** $(C_2H_5)_4POH$, wurde von Lindemann an Tieren geprüft. Die Wirkung gleicht weder ganz der des Phosphors noch der der typischen Ammoniumbasen. Die Giftigkeit ist gering, so dass Hunde die doch recht bedeutende Dose von 2,5 g überstanden. Bei Fröschen besteht die Wirkung in kurareartiger Lähmung der Enden der Bewegungsnerven, bei Warmblütern in centraler Lähmung. Muskarinartige Beeinflussung des Herzens ist nicht nachweisbar. Bei chronischer Vergiftung kommt es zu albuminöser Degeneration der Leber und der Nieren; sub finem kann der Harn Hämoglobin enthalten. Das Gift wird zum Teil unverändert durch die Nieren ausgeschieden.

Lit. Lindemann, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 191. — A. Michaelis, Liebigs Annalen Bd. **326**, 1903, p. 129 (organische Verbindungen des Phosphors mit dem Stickstoff).

7. Die **Phosphine** stehen in vielen Beziehungen den Phosphoniumverbindungen nahe. Praktische Bedeutung für die Toxikologie haben sie bis jetzt nicht. Nach v. Tappeiner besitzen sie für Infusorien und Amöben stark deletäre Wirkungen, für Hefepilze und Bakterien aber nicht. Das einfachste Phosphin ist das Methylphosphin, $PH_2(CH_3)$, welches ein neutrales selbstentzündliches Gas von furchtbarem Geruche vorstellt. Das Tetramethylphosphoniumhydroxyd, $P(CH_3)_4OH$, zerfällt beim Erhitzen in sehr beständiges Trimethylphosphinoxyd, $P(CH_3)_3O$, und in Methan, CH_4.

Lit. A. Michaelis, Liebigs Annalen Bd. **326**, 1903, p. 129—258.

Es giebt gewisse organische Gifte, welche zwar P-frei sind, aber wie P wirken, d. h. sogen. Fettdegeneration, namentlich der Leber, veranlassen. Wir werden dieselben in einer der Gruppen der organischen Irritantien später besprechen.

V. Die Gruppe der Schwermetalle.

Unter dem Ausdrucke Schwermetalle will ich im nachstehenden alle noch nicht besprochenen Metalle zusammenfassen. Die Chemie teilt diese vielen Elemente in etwa 6 Gruppen; pharmakologisch lohnt es sich nicht, so viele Unterabteilungen zu bilden.

Die Eiweissstoffe verbinden sich mit den Metalloxyden zu eigenartigen, in Wasser unlöslichen Metallalbuminaten. Wenn ein einfaches Metallsalz mit Eiweisssubstanzen an der Applikationsstelle zusammentrifft, so entsteht ein pharmakologisch meist als Aetzung zu bezeichnender Niederschlag, welcher aus Eiweiss, Metalloxyd und der betreffenden Säure besteht. Die letztere lässt sich aber aus dem Niederschlage, dem sie nicht fest anhaftet, fortwaschen, z. B. durch das zirkulierende Blut, und kann nun an sich wirken und die im Kapitel der Säuren beschriebenen Symptome verursachen. Die Aetzung durch Metallsalze setzt sich also aus zwei Komponenten zusammen, aus der Wirkung des Metalloxyds, welche in Umwandlung des lebenden Organeiweisses in totes Metallalbuminat besteht, und aus der Wirkung der Säure, d. h. aus der gewöhnlichen Säureätzung. Demgemäss wird die Intensität und der Charakter der Metallsalzwirkung einerseits von der Beschaffenheit des entstandenen Metallalbuminates, andererseits von der Menge und den Eigenschaften der in Freiheit gesetzten Säure bedingt sein müssen. Ist die letztere an sich nur wenig ätzend und befindet sie sich in relativ geringer Menge in einem basischen Salze, dessen Metalloxyd mit den stickstoffhaltigen Gewebsteilen (Epithelien und Eiweiss) eine unlösliche derbe, den darunter liegenden Gewebsschichten fest anhaftende flächenartige Masse bildet, so verhindert dieser Schorf das tiefere Eindringen des Mittels, und die Aetzung bleibt auf die oberflächlichen Teile beschränkt. Aber das Metalloxyd bildet keineswegs immer mit den Gewebsteilen einen unlöslichen festen Schorf, sondern unter Umständen einen weichen, halbflüssigen Brei, der die darunterliegenden Teile keineswegs vor dem Eindringen neuer Giftmassen schützt. — Bei den löslichen Metallchloriden ist die Wirkung der daraus frei werdenden Salzsäure die Hauptsache, d. h. sie machen Symptome, die den unter Salzsäure beschriebenen ähnlich sind, nur dass auch noch die Wirkung freier Chlorionen hinzukommen kann, wodurch die Zerstörung noch verstärkt wird. Dass natürlich auch in allen Fällen eine reaktive Entzündung folgt, wofern der Tod nicht momentan eintritt, ist selbstverständlich. Wie an der Applikationsstelle, so können die Metalle auch an der Ausscheidungsstelle (Darm, Niere) schwere lokale Veränderungen machen. Endlich können sie auch parenchymatöse Organe, wie die Leber, sowie die Kreislaufsorgane vor ihrer Ausscheidung schwer schädigen. Von grossem Interesse ist das Ver-

halten der Schwermetalle zum Blute. Ich habe mit meinen Schülern Grahe, Klemptner, Ackel, Jutt, Samojloff, Gerschun etc. nachweisen können, dass nicht nur die weissen, sondern auch die roten Blutkörperchen metallbindend und dadurch entgiftend wirken können. Ich konnte nachweisen, dass die Substanz der roten Blutkörperchen nicht unbeträchtliche Mengen von Schwermetallen aufzunehmen und damit eine chemische Verbindung zu bilden vermag, ohne dass das Oxyhämoglobinspektrum dabei irgendwie geändert wird. Das Blei hebt dabei die Vitalität der roten Blutkörperchen rasch auf, und daher sehen wir diese beim Saturnismus rasch in Menge zu Grunde gehen. Im trockenen Zustande lassen sich solche Metallhämoglobine unzersetzt nicht herstellen; sie unterliegen dabei nämlich wie ja auch das Hämoglobin an sich gewissen Zersetzungsvorgängen, die mit Methämoglobinbildung anfangen und bis zur Hämatinbildung weiter gehen können. Gegen die von mir zuerst ausgesprochene Meinung, dass auch gewisse Leukocyten, und zwar mehrkernige, sich mit den eingedrungenen Metallsalzen reichlich beladen, d. h. als Phagocyten thätig sind und dadurch entgiftend wirken, ist mehrfach Widerspruch erhoben; sie ist jedoch schon 1894 von Metschnikoff, 1901 von Stassano und 1904 von Blum bestätigt worden. Ich möchte dieselbe auch nach meinen eigenen neueren Untersuchungen aufrecht erhalten. — Das Rabuteausche Gesetz, dass bei den Metallen die Giftigkeit in gleichem Verhältnis mit ihrem Atomgewicht und im umgekehrten Verhältnis zu ihrer spezifischen Wärme steige, trifft weder im ganzen noch für die einzelnen Metallgruppen zu. Richtig ist nur, dass das Element mit dem höchsten Atomgewichte, d. h. das Uran, wie ich fand, das giftigste von allen Metallen ist.

1. Uransalze.

Obwohl noch kein sicher nachgewiesener Fall von Verg. durch Uransalze vorliegt, möchte ich doch dieses interessante Metall an die Spitze dieses Abschnittes setzen, da es nach den Untersuchungen meines Institutes das giftigste von allen ist, wofern es subkutan oder intravenös einverleibt wird. Ob diese Giftigkeit etwa beigemischten Spuren von Radium zuzuschreiben ist, kann erst die Zukunft lehren.

Aet. Das Uran findet sich in dem jetzt durch die Radiumforschungen so berühmt und so teuer gewordenen Uranpecherz, welches ungenau auch als Pechblende bezeichnet wird (vergl. S. 242), in Form der Verbindung $UO_2 + 2 UO_3$. Es bildet zwei Reihen von Salzen. In den unbeständigen Uranoverbindungen tritt es vierwertig, in den beständigeren Uraniverbindungen sechswertig auf. In letzteren nimmt man das zweiwertige Radikal UO_2, Uranyl genannt, an. Es findet sich z. B. im Uranyloxyd, $(UO_2)O$, Uranylnitrat, $(UO_2)(NO_3)_2$, Uranylchlorid, $(UO_2)Cl_2$ etc. Das Uranyloxyd geht beim Erhitzen mit HNO_3 in Uranylsäure, $(UO_2)(OH)_2$, über. Es liefert bei Zusatz zu Glasmasse die bekannten gelbgrün fluoreszierenden Urangläser. Das Uranylphosphat, $(UO_2)_2HPO_4 + 3 H_2O$, wird bei der quantitativen Bestimmung der Phosphorsäure durch Phosphate aus Uranylsalzlösungen als gelbweisser Niederschlag gefällt. Setzt man zu Uranyl-

salzen NaOH, so fällt ein dem Natriumdichromat entsprechend zusammengesetztes Salz $Na_2U_2O_7$, welches als Urangelb eine Malerfarbe bildet und dabei zu Vergiftungen führen könnte. Das Uranylnitrat wird zum Urangolddruck, zu photographischen und chemischen Zwecken nicht selten gebraucht und könnte daher ebenfalls sehr leicht zu Intoxikationen führen. Ausserdem sind Uransalze als Arzneimittel namentlich bei den amerikanischen Homöopathen üblich, aber auch in unseren Journalen leichtgläubig erwähnt worden.

Wirk. Nach Kowalewsky besitzt das essigsaure Uranoxyd eine ganz ungemein stark eiweissfällende Wirkung. Die der übrigen Oxydsalze ist kaum geringer. Aus diesem Grunde muss bei innerlicher Darreichung konzentrierter Lösungen dieser Salze eine Abtötung der damit in Berührung kommenden Schleimhautflächen namentlich des Magens eintreten, indem sich die lebende Magenwand in totes Uranylalbuminat umwandelt. Somit gehören die Uransalze zu den starken Aetzmitteln. Weit interessanter als diese lokalen Wirkungen sind aber die entfernten. Nach Chittenden hebt Uran nämlich die innere Oxydation in den Organen in ähnlicher Weise wie Blausäure teilweise auf und veranlasst dadurch die schwersten Stoffwechselstörungen und sonstigen Vergiftungserscheinungen.

Sympt. Selbst in der Form eines nicht ätzenden Doppelsalzes subkutan eingeführt, wirkt es, wie ich mit Woroschilsky fand, und wie auch z. B. von Kunkel bestätigt worden ist, schon bei 0,5—2,0 mg UO_3 pro kg Katze, Hund oder Kaninchen tödlich. Die Vergiftung verläuft dabei subakut. Bei innerlicher Darreichung kleiner Dosen eines sehr verdünnten nicht ätzenden Doppelsalzes (weinsaures Uranyloxydnatrium) bleibt die Hauptmenge unresorbiert, trotzdem kommt es zu schwerer Vergiftung. Bei Anwendung von Uranylacetat oder -nitrat zu innerlicher Darreichung entsteht Entzündung des Magendarmkanals als Lokalwirkung. Nach subkutaner Einverleibung des Giftes in Form des obigen Doppelsalzes kommt es ebenfalls zu Magendarmentzündung und zwar hämorrhagischer Art. Daraus ersieht man, dass das Gift durch die Gastrointestinalschleimhaut ausgeschieden wird. Im Harn findet man es daher nur in Spuren. Trotzdem entsteht eine hämorrhagische Glomerulonephritis. Schon bei minimalen Dosen, welche noch keine groben Veränderungen hervorrufen, machen die Uransalze Glukosurie, der sich bei etwas grösseren Dosen Albuminurie und bei noch grösseren Zylindrurie und Blutharnen zugesellt. Die empfohlene Anwendung dieser Salze gegen Diabetes ist also durchaus zu widerraten. In der Leber finden sich bei der Sektion degenerative Prozesse. Im Gefässsystem kommt es wie bei Phosphor zu Degeneration der Intima und multiplen Blutaustritten. Bei chronischer Darreichung minimaler Dosen tritt ein eigenartiger Uranmarasmus ein. — Auf Mikroben und Flimmerzellen wirken Uranylsalzlösungen dank ihrer stark eiweissfällenden Kraft abtötend. — Vor der Darreichung der von v. Jaksch an Patienten verabfolgten Dosen (binnen 100 Tagen 16 g Uranylnitrat) warne ich dringend.

Diagn. Auftreten von Zucker im Harn bei Menschen mit gastrointestinaler Reizung lenkt den Verdacht auf Uranvergiftung; Nachweis des Metalles im Kot (und Harn) sichert die Diagnose.

Ther. Symptomatisch wie bei anderen Aetzmetallsalzen.

Lit. Schm. Jb. Bd. **168**, 1875, p. 102 (Empfehlung gegen Diabetes). — Kowalewsky, Z. f. anal. Ch. Jg. **24**, 1885, p. 551. — Chittenden, Transactions of the Connecticut Academy. New Haven 1887—89 (darin eine Reihe von Arbeiten von Ch. und seinen Schülern H. H. Whitehouse, M. T. Hutchinson, Al. Lambert etc.). — Derselbe, Z. f. Biol. Bd. **25**, 1889, p. 516. — Jak. Woroschilsky, Dorp. Arb. Bd. **5**, 1890, p. 1 (mit erschöpfender Lit.). — François Cartier, Glycosuries toxiques et en particulier intoxication par le nitrate d'urane. Thèse de Paris 1891; Ther. Gaz. 1891, p. 776. — G. G. Likudi, Wratsch Jg. **16**, 1895, p. 1055 (Uransalze wirken 4mal stärker antiseptisch als Karbolsäure). — West, Brit. med. Journ. 1895, 24 aug.; 1896, 19 sept. (warme Empfehlung bei Diabetes!). — Husemann, Eulenb. Realenc. Bd. **25**, 1900, p. 138. — Ar. Bruttini, Gazz. chim. **23**, 1893, p. 251 (kolorimetrische Bestimmung).

Anhang. Das Uran gehört chemisch zur Gruppe des Chroms. Die Aehnlichkeiten, welche seine Salze namentlich mit den Chromaten und Bichromaten haben, gehen aus dem Vergleich des Obigen mit dem S. 52—59 Gesagten ohne weiteres hervor. Namentlich die schwere Schädigung der Schleimhäute und der Nieren sind für beide charakteristisch. Die übrigen in dieselbe chemische Gruppe gehörigen Metalle treten an Giftigkeit gegen die genannten beiden sehr zurück. Uns genügt es daher, sie nur anhangsweise kurz zu erwähnen.

1. Seit einigen Jahren wird das **Wolfram** in der Technik zur Bereitung von Stahl, von Farben und von unverbrennlichen Kulissen und Kleidern in stets wachsender Menge verwendet und kann daher vielleicht einmal zufällig toxikologisches Interesse bekommen. In der Chemie spielen die Fällungen (z. B. der Alkaloide) mit Phosphorwolframsäure schon längst eine grosse Rolle. Die wasserlöslichen Salze unseres Metalles, speziell die Wolframsäure und deren Alkaliverbindungen, sowie die Phosphorwolframsäure (resp. -säuren) wirken ätzend wie die Eisensalze, ja wie die der Chromsäure. In Berlin sind durch eine Polizeiverordnung (vom 25. Okt. 1878) sogar die Wolframfarben verboten, obwohl dieselben gar nicht ätzen, noch sonstigen Schaden verursachen. Die nicht ätzenden Wolframverbindungen werden wie die entsprechenden des Eisens, Mangans, Nickels und Kobalts von der Schleimhaut des Intestinaltraktus nur teilweise resorbiert. Bringt man sie, wie ich mit Bernstein-Kohan gethan habe, vom subkutanen Gewebe aus zur Resorption, so findet eine Ablagerung im Körper statt, welche teils der des Eisens, teils der des Fluors ähnlich ist, d. h. sie betrifft Leber, Milz, Muskeln, Niere, Haut und ganz besonders auch die Knochen. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Darmschleimhaut, welche dabei dysenterisch erkrankt. Alles weitere siehe in der ausführlichen Arbeit von Bernstein-Kohan, wo sich auch quantitative Bestimmungen der in den einzelnen Organen abgelagerten Mengen finden.

2. Das **Molybdän** wirkt dem Wolfram analog, ist aber noch 4—5mal weniger giftig. Die Gefässe namentlich des Splanchnikusgebietes werden durch molybdänsaures Natrium gelähmt, was auch für Uransalze gilt. Katzen sterben auch nach subkutaner Einspritzung des Giftes unter blutigen Diarrhöen. Zuletzt können Krämpfe auftreten.

Lit. Marti, Beitrag zur Kenntnis der Wirkungen einiger Metallgifte. Diss. Bern 1883. — J. Bernstein-Kohan, Dorp. Arb. Bd. **5**, 1890, p. 42. — Th. Bokorny, Chem.-Ztg. 1894, p. 1739 (Wolfram ist für Pflanzen und niedere Tiere nicht giftig).

2. Merkurialien.

Vork. Das Quecksilber findet sich in der Erdrinde teils gediegen, teils als Zinnober, HgS, endlich in einigen Fahlerzen. Schon die Alten kannten und benutzten die Merkurialien. Die bekanntesten Fundstellen werden wir unten noch zu erwähnen haben. Die Hg-Verg. war schon den Aerzten des 13. Jahrhunderts bekannt: Baptista von Helmont (gest. 1644) beschrieb sie mit vielen Einzelheiten. Wir unterscheiden eine akute und eine chronische Form. Obwohl die akute sehr wohl in die chronische übergehen kann, ist die prinzipielle Unterscheidung dieser beiden Formen für den Praktiker doch angezeigt. Die akute Form kann mit schwerer Aetzung der Aufnahmestelle einsetzen, kann jedoch auch ohne primäre Aetzung sich entwickeln.

a) Akute Vergiftung, Mercurialismus acutus.

Aet. und **Stat.** Die akuten Vergiftungen durch Hg und seine Präparate beruhten bisher teils auf Mord, teils auf Selbstmord, teils auf unrichtiger therapeutischer Anwendung, teils auf Zufall und Verwechslung. Die Präparate, welche in Betracht kommen, sind teils das metallische Hg, namentlich in Form seiner Verreibungen, teils seine Salze, während die Legierungen meist nur zu chronischer Verg. Anlass geben. Von den metallorganischen Verbindungen geben zwar einzelne zu akuter Verg. Anlass, aber sie zeigt Symptome, welche sonst nur bei chronischer Verg. vorkommen. Das reine Metall wirkt durch seine Dämpfe giftig und wird uns beim Mercurialismus chronicus beschäftigen. In ungünstigen Fällen kann es aber auch akute schwere Verg. veranlassen. So hat Welander in 2 Fällen von Syphilisbehandlung mit Quecksilbersäckchen nicht nur den Tod eintreten sehen, sondern auch in den Leichen reichlich Hg nachweisen können. Von den Präparaten, welche metallisches Quecksilber in feiner Verteilung enthalten, sind die blauen Pillen und die graue Salbe die wichtigsten. Die blauen Pillen sind in England ein sehr viel benutztes, auch ohne ärztliche Anweisung genommenes Abführmittel, welches dabei natürlich gelegentlich Intoxikationen hervorruft. Die graue Salbe wird gegen Filzläuse an jedermann verabfolgt; als Mittel gegen Syphilis wird sie nur gegen Rezept abgegeben, aber die Rezepte schreiben nicht selten Dosen vor, die nicht nur mir bedenklich sind, sondern auch von anderen an den Pranger gestellt werden. So schreibt O. Rosenbach: „Bis zu welchen Extremen der therapeutische Eifer der Spezialisten treibt, habe ich erst vor kurzem wieder gesehen. Einem Arzte mit tabischen Symptomen sehr mässigen Grades, der Lues auf das entschiedenste in Abrede stellte, wurden nach seiner Mitteilung innerhalb von 6 Wochen fünfzehnhundert Gramm Unguentum Hydrargyri duplex eingerieben und dann noch weit über 100,0 Jodkalium gegeben. Den Effekt für die Ernährung und Hautfarbe des Kranken kann man sich denken; die tabischen Symptome blieben natürlich unverändert.“ Auch das sogen. graue Oel, Oleum cinereum, welches eine verflüssigte graue Salbe vorstellt, und welches unter die Haut gespritzt

wird, ist ein bedenkliches Mittel, gegen welches mit Recht mehrfach Front gemacht worden ist. Oelsaures Quecksilberoxyd, welches man aus theoretischen Gründen als Ersatzmittel der grauen Salbe bei der Schmierkur empfohlen hat, wirkt viel stärker und gefährlicher als die graue Salbe. Die Benutzung des kolloiden Quecksilbers zur Schmierkur ist noch zu neu, um schon über eine grössere Zahl von Intoxikationen berichten zu können. Immerhin muss betont werden, dass es solche leicht machen kann. — Die Salze des Quecksilbers muss man für unsere Zwecke in zwei Klassen einteilen. Die Merkuroverbindungen oder Oxydulsalze wirken relativ schwach ätzend; die Merkuriverbindungen oder Oxydsalze wirken sehr stark ätzend. Die Aufzählung der zu beiden Klassen gehörigen Mittel mag in meinem Lehrbuche der Pharmakotherapie (S. 236—237) nachgelesen werden. Hier seien nur die Hauptvertreter beider Reihen genannt. Das gewöhnlichste Oxydulsalz ist das Hydrargyrum chloratum (mite) oder Merkurochlorid, HgCl, auch Quecksilberchlorür oder Kalomel genannt; das wichtigste Oxydsalz ist das Hydrargyrum bichloratum (corrosivum) oder Merkurichlorid, $HgCl_2$, auch Quecksilberchlorid oder Aetzsublimat genannt. Während vom Kalomel eine einmalige innerliche Dose bis 0,5 g für die meisten Menschen nur die Bedeutung eines Abführmittels hat, giebt es einzelne Individuen, welche eine sogen. Idiosynkrasie (vergl. Bd. I, S. 26) dagegen besitzen und schon nach 0,1 g schwerere Vergiftungserscheinungen aufweisen. Aber auch bei Menschen, welche keine solche besondere Empfindlichkeit besitzen, hat das Mittel, wenn es zum Zweck der Syphilisbehandlung unter die Haut oder in die Muskulatur in Form einer Schüttelmixtur mehrmals hintereinander in centigrammatischen Dosen eingespritzt worden war, hier und da zu schweren Vergiftungen, ja zum Tode geführt. Auch Kalomelräucherungen gegen Syphilis haben oft akute Verg. veranlasst, da die dabei in Dampfform übergehende und auf der Haut sich niederschlagende und zur Resorption kommende Menge ganz unberechenbar ist. Das Sublimat ist in 0,1%iger Lösung lange Zeit eines der gewöhnlichsten Antiseptika gewesen, welches in grossen Mengen zum Ausspülen von Wunden und zum Wundverband benutzt wurde. Eine grosse Anzahl von Medizinalvergiftungen sind damals dadurch zu stande gekommen und haben uns gezwungen, die Konzentration zu vermindern und die Anwendung für Wundhöhlen ganz aufzugeben. In konzentrierteren Lösungen wirkt es stark ätzend; solche Lösungen sind zu Mord- und Selbstmordzwecken mehrfach verwendet worden. Der berühmteste Prozess wegen Mordes mittels Sublimat kam 1895 in Vásarhely in Ungarn vor, wo ein Konsortium von 6 Frauen und einem Mann planmässig Personen in die Lebensversicherung eingekauft hatte, um sie sodann unbemerkt umzubringen. Es gelang den Nachweis zu führen, dass 4 Frauen und 2 Männer von diesen Unmenschen mittels Sublimat umgebracht worden waren, da dieses Mittel dort zwar wie bei uns verboten sei, aber trotzdem als Schönheitsmittel auf Jahrmärkten und in Droguerien verkauft werde. Die Selbstmordfälle betreffen meist Personen, welche mit Krankenpflege zu thun haben, und denen daher das Mittel als Gift bekannt und zugängig ist. Das Merkurinitrat und -sulfat, welche bei uns therapeutisch nicht verwendet werden, aber wie das Sublimat ätzend wirken, haben in

anderen Ländern gelegentlich Anlass zu akuten Intoxikationen gegeben. Von bei uns benutzten noch unerwähnten Oxydsalzen ist noch das Merkurijodid, Hydrargyrum bijodatum (rubrum), HgJ_2, und das Merkurioxyd, Hydrargyrum oxydatum (rubrum), HgO, welches auch rotes Präzipitat genannt wird, zu merken. Ersteres wird in Form der Ricordschen Lösung (mit Jodkalium) nicht selten innerlich gegeben; letzteres kommt fast nur äusserlich als rote Präzipitatsalbe in Betracht. Durch Auflösen des frisch gefällten HgO in Blausäure entsteht Merkuricyanid, $Hg(CN)_2$, auch Cyanquecksilber genannt. Dasselbe ist 1902 durch den New Yorker Giftmordprozess gegen Roland Molineux zu einer traurigen Berühmtheit gelangt. Es wirkte bei einer Dame, welche dasselbe ahnungslos statt Bromkalium einnahm, fast momentan tödlich. Bei viel kleinerer Dose wirkt es noch ätzend. Wie bei Arsenik, so kann auch beim Hg jede Verg., selbst wenn sie so akut einsetzt, wie dies beim Sublimat und beim Cyanquecksilber der Fall ist, chronisch auslaufen. Sehr auffallend ist, dass einige Symptome, wie Sehstörungen, Amaurose, Taubheit, Anästhesie, Delirien, Koma, welche man allgemein als für den chronischen oder konstitutionellen Merkurialismus für besonders charakteristisch hält, sich durch Quecksilberäthylverbindungen ganz akut hervorrufen lassen. Zwei Chemiker verloren dadurch ihr Leben. Akute Verg. von Tieren durch nicht ätzende und das Blut nicht schädigende organische Hg-Verbindungen hat besonders v. Mering durch eine Reihe von ihm eingeführter Präparate hervorgerufen.

Die **let. Dos.** für Sublimat beträgt bei innerlicher Darreichung 0,18 g; jedoch kann durch Kunsthilfe noch bei der 20fachen Menge das Leben erhalten werden; in einem von Eder beschriebenen Falle bekam eine Schwangere nach 2 g Sublimat nicht einmal Abort. Auch Opiophagen sollen enorme Dosen vertragen. Die Dos. let. des roten Präzipitats ist grösser. Eine Aufzählung der von 1873—1888 klinisch beobachteten Fälle von Sublimatvergiftung findet sich bei E. Kaufmann. Eine Zusammenstellung von 26 Fällen lieferte Klemperer. Einige sehr bemerkenswerte Vergiftungsfälle, durch medizinale Anwendung von Sublimat bedingt, sind berichtet worden von Stadtfeldt, Dahl, Stenger, Bockelmann, Vöhtz, Mäurer, Elsässer und Tänzer. Dieselben fallen meist in das Jahr 1883. In einem von Neubeck kürzlich beschriebenen Falle wirkten drei Einspritzungen, welche zusammengenommen 72 mg Hydrargyrum salicylicum enthielten, letal. Im ganzen kenne ich 14 durch Subkutaninjektion wasserunlöslicher Hg-Präparate zu stande gekommene Todesfälle.

Wirk. Das Quecksilberoxyd, das Quecksilberchlorid und auch das Quecksilberjodid besitzen eine grosse Neigung, sich mit den stickstoffhaltigen Gewebsbestandteilen des Menschen- und Tierkörpers an der Applikationsstelle zu verbinden, wobei eine Abtötung und morphotische Destruktion der Zellen erfolgt. Die abgetötete Zellenschicht bildet aber keine feste impermeable Decke, sondern gestattet dem einwirkenden Aetzmittel ein ungehindertes Eindringen in die Tiefe. Auch das metallische Hg und alle nichtätzenden Verbindungen desselben vermögen sich direkt mit den Körpergeweben zu verbinden und wirken daher giftig, ja an der Ausscheidungsstelle ätzend. Der Ansicht von

Heinecke, dass das Sublimat eine Fermentintoxikation veranlasse, d. h. dass es Fibrinferment frei mache, und der von Kaufmann, dass es durch primäre spezifische multiple Thrombosen töte, vermag ich nur für vereinzelte Fälle beizupflichten. Bei grossen Dosen wirkt nämlich das Sublimat wie ein stark saures Salz, d. h. ganz abgesehen von seiner Hg-Wirkung, auch noch als Säure und kann dadurch Thrombosenbildung veranlassen. — Die Resorption der Merkurialien erfolgt in Form ihrer löslichen Verbindungen mit den eiweissartigen Bestandteilen des Körpers und zwar von allen Organen und Höhlen des Körpers aus, also auch z. B. von der Vagina aus. Solche löslichen Eiweissverbindungen entstehen nämlich, selbst wenn man ganz unlösliche Salze wie Kalomel in den Intestinalkanal oder in das subkutane Gewebe einführt, ja selbst bei Einreiben des metallischen Quecksilbers in die Haut und beim Einatmen der Dämpfe desselben. Kochsalz unterstützt die Lösung der Merkurialien und erhöht dadurch z. B. die Giftwirkung des Kalomels. Man nimmt gewöhnlich an, dass das Hg als Quecksilberchloridalbuminat oder als Chlornatriumquecksilberoxydalbuminat im Organismus kreist. Beim Zirkulieren in dieser Form verursacht es Stomatitis, Salivation und heftige Darmreizung, die bis zur Entstehung diphtheritischer Geschwüre im ganzen Dickdarm und dicht über der Cökalklappe führen kann, ohne dass auch nur eine Spur des Metalles primär in den Magendarmkanal eingeführt zu sein braucht. Wir müssen also hier ganz wie beim Arsen und Antimon lokale Darmerscheinungen von den durch die Allgemeinvergiftung resp. Ausscheidung bedingten unterscheiden. Weiter veranlasst das im Blute zirkulierende Quecksilber nach einigen Autoren manchmal eine bedeutende Steigerung der Gallensekretion, die wohl mit der Zerstörung zahlreicher Blutkörperchen und Einschmelzung derselben in der Leber, sowie mit der Ausscheidung des Metalles durch dieses Organ im Zusammenhange steht. Weitere Stätten seiner Ausscheidung sind die Darmdrüsen, Magendrüsen, Speicheldrüsen, Schweissdrüsen und die Nieren, über die wir unten noch reden werden. Sehr deletär sind seine Wirkungen auf die vasomotorischen Apparate und das Herz, die nach v. Mering sehr zeitig gelähmt werden. Der Blutdruck sinkt demgemäss rasch und stark. — Höchst eigenartig, aber bei akuter Verg. höchst selten sind ferner die Wirkungen der Merkurialien aufs Centralnervensystem, die als Tremor mercurialis und Erethismus mercurialis bezeichnet werden, und die besonders nach Vergiftung mit Aethylquecksilber bei Menschen und Tieren auftreten. — Von Praktikern ist mehrfach beobachtet worden, dass Kalomeleinstäubungen der Augenbindehaut (die für gewöhnlich sehr mild und bei gewissen leichten Erkrankungen des äusseren Auges heilend wirken) sehr unangenehme Reizung, ja Entzündung hervorrufen, falls der Patient innerlich Jodkalium bekommen hat. Offenbar handelt es sich hier um Bildung von Jodquecksilber in und auf der Bindehaut. — Die Einführung des Sublimats als Antisepticum in den Arzneischatz der Chirurgen und Gynäkologen beruht in letzter Instanz auf der Dorpater Dissertation von Buchholtz (1876), durch welche Bergmann auf dies Mittel aufmerksam wurde. Die viel genannte Arbeit von R. Koch datiert später.

Einer eingehenderen Besprechung bedarf noch die Wirkung der

Merkurialien auf den Mund. Gleichgültig, ob die Präparate eingerieben, eingespritzt oder eingegeben sind, kommt es zu Salivation, zu Schwärzung, Schwellung und Geschwürbildung am Zahnfleisch und dann auch an der Zunge. Ueber die Entstehung dieser merkuriellen Stomatitis ist viel gestritten worden. Ohne Frage hängt sie mit der Ausscheidung des Hg durch den Speichel und durch die Mundschleimhaut zusammen, wird aber wesentlich begünstigt durch schlechte Zähne, mangelhafte Mundhygiene, Bakterienanwesenheit und durch Nichtgebrauch des Mundes zum Kauen. In schlimmen Fällen kann es wie beim Phosphor zu Ausfallen der Zähne und Kiefernekrose kommen. Die Schwärzung der Zahnfleischränder beruht auf Schwefelquecksilberbildung.

Ganz unverständlich war bisher, warum bei manchen Tieren und Menschen in tödlichen Fällen sich die schwersten Veränderungen in der Niere, in anderen Fällen aber im Dickdarm entwickeln. Man musste geradezu annehmen, dass bald der Dickdarm, bald die Niere als Hauptausscheidungspforte des Giftes aus dem Organismus dient und dabei bis zur schwersten Nekrosenbildung verändert wird. Almkvist sucht nun darzuthun, dass die Darmveränderungen auf dem — bekanntlich innerhalb sehr weiter Grenzen schwankenden — Schwefelwasserstoffgehalte des Darminhaltes beruhen, indem dieser zu Verstopfung der Gefässe durch Schwefelquecksilber führe. In der Niere verläuft die Hg-Ausscheidung mit Nekrotisierung der Epithelien und Einlagerung von kohlensaurem Kalk, auf den wir unten noch zu reden kommen.

Sehr reichhaltig ist die Lit. an Angaben über das Verhalten des Hg zum Blute. Ich halte an dem fest, was ich S. 321 über die Beziehungen der Schwermetalle zum Blute im allgemeinen gesagt habe. Einige Autoren betonen, dass beim Mischen von Sublimat mit Blut Hämolyse eintritt; andere betonen umgekehrt die Härtung und Abtötung der Blutkörperchen, noch andere die gesteigerte Neigung des Blutes zu Gerinnungen. Es kommt eben sehr auf die Konzentration an, bei welcher man diese Versuche anstellt. Dass das Sublimat analog anderen Aetzsalzen Gerinnungen machen muss, wenn man es in ein Blutgefäss spritzt, ist selbstverständlich. Im Menschenkörper zirkuliert natürlich nicht Sublimat im Blute und darum haben viele dieser Versuche keine Beweiskraft. Nach Stassano und nach Almkvist wirken die Leukocyten entgiftend, indem sie sich mit Metall und zwar nach letztgenanntem Autor mit Schwefelquecksilber beladen und dieses im Darm zur Ausscheidung bringen. Ehe der Körper ganz von Hg frei ist, können über 6 Monate vergehen.

Was die Wirkung der Hg-Salze auf Mikroben anlangt, so sei nächst der Dorpater Dissertation von Buchholtz (1876) die grundlegende Arbeit von R. Koch genannt, obwohl sie später durch Geppert und durch Pelnar betreffs der Wirkung auf Milzbrandsporen eingeschränkt werden musste. Die antibakterielle Wirkung kommt namentlich den Merkuriverbindungen zu; die Merkuroverbindungen erlangen sie erst durch ihren Uebergang in die Oxydstufe. Bei Verg. eines Menschen durch Merkurialien dürfte wie bei den Versuchen von Katsura an Tieren die Hauptschädigung nicht die Mikroben, sondern die Darmwand treffen; diese Schädigung der Darmwand wirkt aber auf den Bacillus coli communis vermehrend. Dass das sogen. Hydrargyrum oxycyanatum $HgO.Hg(CN)_2$

eine besonders starke antiseptische Kraft habe, wie manche Praktiker glauben, ist unrichtig. Es ist ein höchst bedenkliches Arzneimittel.

Die **Sympt.** der innerlichen Sublimatvergiftung treten augenblicklich als herber, abscheulicher Metallgeschmack, Speichelfluss, Brennen im Schlund, starke Anschwellung, grauweisse Färbung der Zunge und des Schlundes, Würgen, Erbrechen weisser, oft blutiger, mit Schleimhautfetzen untermischter Massen auf. Dann folgen Durchfälle von teils roter, teils schwarzer Farbe, Tenesmus, Albuminurie, Kleinwerden des Pulses, Ohnmachten, Unempfindlichkeit der Haut, an den Füssen beginnend, Kollaps. Bei Ausspülungen des Uterus oder der Körperhöhlen mit Sublimatlösungen, sowie bei äusserlicher Applikation in Form von Verbänden fehlen natürlich die primären Aetzschorfe der ersten Wege; sonst aber ist das Bild ganz ähnlich. Dasselbe gilt von der subkutanen Applikationsform. — Die Kalomelstühle der Kinder sind grünschwarz.

Der **Verl.** ist bei innerlicher Sublimateinführung meistens viel stürmischer als bei Arsenik, so dass ausnahmsweise der Tod in wenigen Stunden, ja selbst in 30 Minuten (Welch), bei meist ungetrübtem Bewusstsein eintritt. In den meisten anderen Fällen jedoch zieht sich die Krankheit durch einige Tage hin, und dies ist auch bei äusserlicher und subkutaner Beibringung der Fall, wobei gewöhnlich sekundäre Entzündung der Speicheldrüsen und des Schlundes, Glossitis, erschöpfender Speichelfluss, Lockerung der Zähne, Bluten des Zahnfleisches und Foetor ex ore sich zu der bei innerlicher Applikation primär vorhandenen Gastroënteritis gesellen. Die stark vergrösserte Zunge hängt aus dem Munde. Nach Trinken von Sublimat erfolgt der Tod, wie bei ätzenden Mineralsäuren, häufig durch Glottisödem, infolge der Entzündung des Rachens und des Kehlkopfeingangs. Auch nach nicht innerlicher Verg. folgt sehr oft Merkurialdysenterie des Dickdarms, Polyurie und Anurie. Der bei nicht tödlichem Ausgang nach den Tagen der Anurie entleerte erste Harn enthält stets reichlich Eiweiss, Formelemente und manchmal Zucker (nach Saikowski, Rosenbach, Schröder, Graf und Korvone). Die Albuminurie kann monate- und jahrelang dauern. Fürbringer wies 1885 nach, dass schon die gewöhnliche merkurielle Behandlung der Syphilis mit medizinalen Dosen von Hg Eiweissausscheidung nach einigen Tagen veranlassen kann. Ed. Lang bestätigt dies. Welander zeigte weiter, dass es dabei nicht nur zur Ausscheidung von gelöstem Eiweiss im Harn kommt, sondern auch zur Cylindrurie. In manchen Fällen wurde heftige Bronchitis mit blutigen Sputis und Ikterus beobachtet. In manchen Fällen erkrankt die Haut, und zwar kommt es zu skarlatinösen Exanthemen (Allgeyer & Sprecher, Friedheim, Rosenthal, Leutert), zu Erythemen, Pseudomasern (Tomasczewski), zu Roseola, Rubeola, Purpura, ja zu Blasenbildung (Rille, Jadassohn, Neisser, Bossard) und zu Dermatitis mit lokaler Bluteosinophilie (Er. Hoffmann). Auch Fingernagelerkrankungen, allerdings erst nach längerer Berührung der Nägel mit Sublimat entstehend, sind beobachtet worden. Die nur selten beobachteten Veränderungen der Knochen wollen wir bei der chron. Verg. besprechen. Was nervöse Störungen anlangt, so ist bei Menschen subakutes Entstehen von Polyneuritis und Pseudotabes, von Holloway sogar

auch Zuckungen und Opisthotonus beobachtet worden. An Kaninchen konnte Brauer Steigerung der Sehnenreflexe, Ataxie und Paresen erzeugen.

Diagn. Falls die Einfuhr per os stattgefunden hat, ist es leicht, eine Aetzverg. festzustellen. Aus Harn, Mageninhalt und dem schwarzen Kot gelingt es, das Metall elektrolytisch abzuscheiden und dadurch die Diagn. zu sichern. Falls die Einverleibung subkutan stattfand und nach eingetretener Verg. dem konsultierten Arzte nichts von der Einspritzung mitgeteilt wird, kann anfangs die Diagn. Schwierigkeiten machen, bis das Auftreten eines metallischen Geschmackes, die Stomatitis, der Quecksilbersaum des Zahnfleisches und die Durchfälle sie sichern. Bei zahlreichen, durch Ausspülen der Scheide zu stande gekommenen Vergiftungen erkannte man die Aetiologie erst an den schweren dysenterischen Durchfällen oder auch dann noch nicht einmal.

Ther. Die Behandlung der akuten Hg-Verg. ist leider eine recht ohnmächtige, die sich auf Entleerung des Magens und Darreichung von Adstringentien und einhüllenden Mitteln beschränkt. Gegen die Munderscheinungen verwende man essigsaure Thonerde, im Notfall auch chlorsaures Kali als Gurgelwasser. Innerlich frisch gefälltes Schwefeleisen zu geben, welches sich in Schwefelquecksilber umsetzen soll, ist zwar oft empfohlen, aber noch fast nie auf seine Brauchbarkeit erprobt. Solange noch Gift im Magendarmkanal ist, darf in denselben kein Kochsalz gebracht werden, da es die Resorbierbarkeit des Giftes erhöht.

Bei der **Sekt.** finden sich selbst nach äusserlicher oder subkutaner Verg. das Zahnfleisch gelockert, geschwellt, missfarbig, oberflächlich mit einer croupösen Auflagerung von weisser Farbe, unter der die eigentliche graue Gingiva sich findet. An vielen Stellen der Wangenschleimhaut, namentlich an den Umschlagsfalten und wo schlechte Zähne anliegen, finden sich Geschwüre. Die Speicheldrüsen und die Lymphdrüsen des Mundgebietes sind infiltriert. In manchen Fällen ist nach Schumacher die Pharynxhydrargyrose stärker entwickelt als die Stomatitis mercurialis. Falls das Gift getrunken war, kann Oedema glottidis sich finden. In diesem Falle besteht stets auch hochgradige Entzündung und Ecchymosierung des Magens, oft auch des Darmkanals. Auch falls das Gift nicht getrunken war, finden sich tiefe Geschwüre im unteren Teile des Ileum und dunkle Färbung und Verschwärung des Dickdarms, die selbst bis zur Perforation führen kann (H. Kraus). Manchmal findet man sogar schiefergraue Farbe auch des ganzen Mundes, Oesophagus und der Magenschleimhaut, äusserst selten aber Magenperforation. Häufig besteht akute Entzündung, Nekrotisierung, fettige Entartung oder Verkalkung der Epithelien bezw. Cylinder der beim Durchschneiden knirschenden Nieren. Setzt man zu einem mikroskopischen Schnitte der Niere Schwefelsäure, so entweichen Gasblasen (CO_2) und unter den Augen des Beobachters bilden sich in den bis dahin ganz undurchsichtigen trüben Massen, welche die gewundenen und geraden Harnkanälchen ausfüllen, deutliche Gipskrystalle. Setzt man statt Schwefelsäure Oxalsäure zu, so entstehen nicht selten deutliche Krystalle von

Kalciumoxalat. Beim Kaninchen ist die Kalkeinlagerung in die Nieren nach Sublimatverg. die Regel; beim Menschen kann sie sich finden; beim Hund ist sie oft durch Fetteinlagerung ersetzt. Die Glomeruli können nach einem von Alessandro beobachteten Falle beim Menschen ebenfalls erkranken, indem das Epithel derselben nekrotisch wird. Welander will in der Niere des Menschen Kügelchen von metallischem Quecksilber gefunden haben. Kehlkopf und Luftröhre können stark injiziert sein, das Endokard Ecchymosen aufweisen und der Herzmuskel in Degeneration begriffen sein. Die Lungen sind oft ödematös. Das Knochenmark ist entzündlich gerötet. Am Unterkiefer kann ein analoger Prozess wie bei Phosphorverg. sich finden, nur viel akuter. Sogen. Verfettung der Leber ist bei mehrtägiger Dauer der Vergiftung nichts Seltenes. Peritonitis kann nach Sublimattrinken vorkommen.

Einige dieser Befunde erfordern weitere Bemerkungen (vgl. S. 328).

Die selbst nach subkutaner und äusserlicher Verg. beim Menschen auftretenden Dickdarmveränderungen, namentlich in der Flexura sigmoidea, gleichen in so hohem Grade den bei gewöhnlicher Dysenterie vorkommenden, dass Virchow 1887 erklärte, er könne keine anatomischen Unterschiede zwischen diesen beiden Prozessen angeben. Natürlich besteht aber ein solcher, indem sich bei Hg-Verg. in der Schleimhaut Hg nachweisen lässt, während die spezifischen Mikroben der Dysenterie natürlich fehlen. Runeberg hat 1889 die Angabe Virchows durchaus bestätigt. Alessandro bezeichnet den Prozess als Koagulationsnekrose der Dickdarmschleimhaut. Bei Tierklassen, deren Schwefelwasserstoffbildung im Blinddarm lokalisiert ist, findet sich nur in diesem Schwarzfärbung und geschwürige Zerstörung der Schleimhaut.

Ueber die Veränderung der Nieren existieren zahlreiche Arbeiten, welche z. B. von Weichselbaum bis zum Jahre 1891 übersichtlich zusammengestellt sind. Die Herstammung der Kalksalze aus rarefiziertem Knochen wird von Prevost behauptet, von Klemperer aber bestritten. Binet giebt an, dass bei Kaninchen die akute Hg-Verg. auf die Ausscheidung von Kalk und Phosphorsäure im Harn keinen steigernden Einfluss hat.

Hinsichtlich des Gefässsystems will Kaufmann mit Hilfe der Autoinfusion mit färbenden Flüssigkeiten nachgewiesen haben, dass der Tod durch intravitale primäre multiple Kapillarverstopfungen einträte, und dass man solche namentlich auch in den Nieren fände. M. Jolles will Kapillarembolien namentlich in der Darmschleimhaut gefunden haben. Klemperer, Falkenberg und Marchand konnten im Gegensatz dazu z. B. in den Nierenkapillaren niemals mit Sicherheit Gerinnungen nachweisen und bestreiten daher die Ansicht Kaufmanns, nach welcher die Epithelnekrose und Verkalkung der Nieren von Kapillarthrombose abhängig sein sollen.

Was das Nervensystem anlangt, so fand Brauer bei seinen Kaninchen namentlich degenerative Veränderungen an den motorischen Vorderhornzellen. Alessi & Pieri haben sowohl bei Kaninchen als in einem Falle von Sublimatverg. beim Menschen tiefgreifende Alterationen der Ganglienzellen der Hirnrinde gefunden und wollen diese sogar als Ursache des Todes bei der akuten Quecksilbervergiftung ansprechen.

b) Chronische Vergiftung, konstitutioneller Merkurialismus.

Aet. und **Stat.** Schon die Bergleute, welche die Hg führenden Erze hauen, liefern selbst bei bester Bergwerkshygiene 1—2 % Intoxikationen. Solche Quecksilberbergwerke giebt es nur an wenigen Stellen der Erde, nämlich 1. in Almaden in Spanien (seit der Römerzeit), 2. in Idria in Oesterreich (seit 1525), 3. in Huancavelica in Peru (seit 1571), 4. in Kalifornien (seit 1850), 5. in Kwei-Chan in China (seit undenklicher Zeit), 6. im Ural und zwar im Kreise Bachmut des Gouvernements Jekaterinoslaw (seit 1886). Die Hüttenarbeiter, welche das Metall sodann weiter abscheiden mit Hilfe von Hitze, liefern mindestens 8 % Kranke mit typischem, oft recht schwerem Merkurialismus. Weitere Vergiftungen durch metallisches Hg entstehen bei Vergoldern, Gürtlern, Bronzearbeitern, Glasbläsern, namentlich aber bei Spiegelbelegern. Von Glasbläsern kommen die Thermometer- und Barometermacher, sowie die Verfertiger der Birnen elektrischer Lampen in Betracht. Diese Birnen werden bekanntlich mittels Quecksilber evakuiert. Gleich nach Einführung derselben kamen Erkrankungen der Arbeiter in Berlin, Pest und anderen grossen Städten vor (Donath). Was die Spiegelfabriken anlangt, ist es recht erfreulich, dass jetzt sehr gute hygienische Verhältnisse bestehen, während in Fürth früher 80 % der Arbeiter erkrankten. Die Besserung der Verhältnisse wurde angebahnt durch eine sehr verdienstliche Schrift von Renk, welche zu tief einschneidenden Ministerialverordnungen einiger Bundesstaaten, namentlich zu der bayerischen vom 30. Juli 1889 Veranlassung gab. Eine seltsame Aet. der chron. Verg. durch metallisches Hg wurde 1899 durch Lewin ans Tageslicht gezogen. Litauische Männer des Kreises Memel verschlucken nach diesem Autor metallisches Hg gewohnheitsmässig als Genussmittel. Sie nehmen Dosen von 5—30 g auf einmal zu sich und zwar von früher Jugend an. Natürlich geht die Hauptmenge des leicht beweglichen schweren Metalles unresorbiert mit dem Kote wieder ab. Die Frauen verreiben das Metall mit Fett oder Schmierseife zu einer Art grauer Salbe und nehmen diese als Abortivum ein. Von den Salzen des Hg führt namentlich das salpetersaure Oxyd bei den Hutmachern zu Gewerbevergiftungen. Gelegentlich kommen bei beliebigen Menschen Fälle von chron. Hg-Verg. vor durch schlechte Spiegel, durch Wohnen in einer Wohnung, unter deren Dielen sich Hg angesammelt hat, durch zu energische Quecksilberkuren etc.

Sympt. Alle bei der akuten Form genannten Erscheinungen mit einziger Ausnahme der durch primäre Aetzung bedingten, sind auch hier wieder aufzuzählen. Ganz besonders aber sind hier zu nennen: 1. der Tremor mercurialis, 2. der Erethismus mercurialis, 3. die Merkurialkachexie, 4. die Ostitis mercurialis decalcificans und die merkurielle Kiefernekrose, 5. die merkurielle Nierencirrhose.

1. Der Tremor besteht in einem anfallsweise auftretenden ausserordentlich heftigen Zittern, welches an Tieren namentlich Hepp studiert hat. Bei Menschen ist es eines der gewöhnlichsten Symptome.

2. Der Erethismus besteht in einer nervösen Reizbarkeit, welche die Patienten auf das leichteste Wort des Tadels mit schweren Thät-

lichkeiten reagieren lässt, schnell aufsteigende Gesichtsröte hervorruft etc. Tremor und Erethismus waren früher in Fürth recht häufig.

3. Die Kachexie spricht sich aus in Blutarmut, Mangel aller Zähne, Darniederliegen der Verdauung, schlaffer, schlecht ernährter Haut, Schwund des Panniculus und Atrophie der Muskulatur.

4. Bei der Wirkung der chron. Hg-Verg. auf die Knochen kommen zwei ganz verschiedene Momente in Betracht, nämlich erstens die entzündungserregende Wirkung auf das Knochenmark aller Knochen und auf das Periost, z. B. des Unterkiefers bei beliebigen Zahneiterungen, sowie zweitens die von Sabbatini sogar in Reagensglasversuchen nachgewiesene direkte, sowie auch eine indirekte, auf Milchsäurebildung zu beziehende, knochenlösende. So bekommen wir zwei verschiedene klinische Bilder. Die Kiefernekrose entsteht namentlich bei Menschen mit Zahneiterungen und ähnelt in ihrem Verlaufe und anat. Befunde sehr der Phosphornekrose. Sie führt zur Sequesterbildung. Die Ostitis mercurialis decalcificans wirkt wie die Osteoklasten rareficierend. Sie ist das am meisten bestrittene Symptom des konstitutionellen Merkurialismus, da man, wo beim Menschen schwere Knochendefekte sich einstellen, stets den sehr bequemen Ausweg hat, dieselben auf alte Syphilis zu schieben. Zur Entstehung der Knochenveränderungen sei erwähnt, dass wir bei vielen Metallvergiftungen nach Hans Meyers Versuchen Sinken der Gewebsalkalescenz infolge von Auftreten von Milchsäure im Blute vermuten müssen; weiter wissen wir, dass selbst bei akuter Hg-Verg. Schwund der Kalksalze im Knochen und Ablösung der Epiphysen von der Diaphyse von Prevost bei Tieren konstatiert worden ist. Denen, welche historischen Thatsachen Glauben schenken, möchte ich bemerken, dass schon Constantius Africanus im Jahre 1087 mollities ossium und fünf Jahrhunderte später Grünbeck und Fallopia Knochenfrass und Knochenentzündung bei Merkurialismus notiert haben. Wie weit die Angaben von J. Hermann und seine farbigen Abbildungen von Schädeldefekten auf Hg-Wirk. zu beziehen sind, ist unklar.

5. Nierencirrhose soll sich aus den oben beschriebenen akuten Veränderungen des Nierenparenchyms entwickeln können. Oft genug freilich tritt der Tod durch die anderen Störungen ein, ehe sie völlig ausgebildet ist. Die akute Nierenverkalkung wird mit der Verarmung der Knochen an Kalksalzen in Verbindung gebracht, ist aber auch ohne diese erklärbar.

6. Von selteneren Symptomen des konstit. Merkurialismus nenne ich Verblödung sowie Muskelparesen. Letztere sind namentlich von Letulle an Menschen und Tieren studiert worden. Die Parese befällt namentlich die oberen Extremitäten, führt aber nicht zu Muskelschwund. An Tieren zeigte sich in solchen Fällen in der Markscheide Trübung, Körnung, ja Schwund des Myelins, während der Achsencylinder intakt gefunden wurde.

Ther. Einige Balneologen treten für Schwefelwasserstoffbäder ein; einen schlagenden Beweis für den Nutzen des Schwefels hat aber noch niemand erbracht. Heisse Bäder ohne Schwefel, seien es nun Wannen-, Dampf-, Sand- oder Lichtkastenbäder, sowie alle die Drüsenthätigkeit anregenden Mittel scheinen mir dagegen

äusserst rationell zu sein, da sie die Ausscheidung des Metalles beschleunigen. Sehr wichtig ist es natürlich auch, den Pat. aus der vergiftenden Umgebung zu entfernen und möglichst gut zu ernähren. Einige Versuche sprechen dafür, dass die stockende Hg-Ausscheidung durch innerliche Darreichung von Jodkalium angeregt werden kann.

Zum **Nachw.** des Hg in Leichenteilen werden dieselben am besten mittels chlorsauren Kalis und Salzsäure zerstört, dann das Chlor durch Erhitzen verjagt und durch Zinnchlorür das Hg abgeschieden. Das sich abscheidende Hg kann man auf Goldasbest sammeln oder mit Hilfe eines vergoldeten Platinbleches auf diesem sich absetzen lassen. 1. Beim Erhitzen des Platins in einem Glasröhrchen bildet sich im kühleren Teile des Röhrchens ein Hg-Niederschlag, der mit einem minimalen Körnchen Jod erhitzt rotes kristallinisches Quecksilberjodid giebt. Die gleiche Reaktion lässt sich mit dem aus jeder Hg-Verbindung beim Erhitzen mit trockener Soda freiwerdenden metallischen Hg anstellen. Weitere Reaktionen auf Hg sind die folgenden: 2. Schwefelwasserstoff schlägt alle Lösungen von Hg-Salzen erst weiss, dann schwarz nieder, unter Bildung von HgS. 3. Mit Zinnchlorür fällt aus allen Lösungen erst weisses HgCl, dann graues Hg (noch bei 1 : 50 000 nach Schneider). 4. Kalilauge fällt gelbes HgO. 5. Ammoniak fällt aus Sublimatlösungen weisses Merkuriammoniumchlorid. 6. Jodkalium fällt zinnoberrotes Merkurijodid; weiterer Zusatz von Jodkalium löst es zu $HgJ_2 . 2 KJ$. 7. Kaliumchromat fällt gelbes $HgCrO_4$, welches nach kurzer Zeit rot wird. 8. Diphenylkarbazid färbt die Lösung veilchenblau und zwar nach Cazeneuve noch bei grosser Verdünnung.

In alten Berichten findet sich nicht selten die Angabe, dass sich in Leichen von der Merkurialkur unterworfen gewesenen Patienten metallisches Hg in Form kleiner Kügelchen gefunden habe. Ich habe diese Berichte stets für Fabeln gehalten; Welander will jedoch neuerdings solche Kügelchen nicht nur im Blute, sondern auch in den Nieren der Leichen seiner Patienten mehrmals gefunden haben. Für gewöhnlich nimmt man an, dass das Hg in Form organischer Verbindungen, teils gelöst, teils zellulär gebunden, im Körper vorhanden ist. Für die Leber hat Slowtzoff diese Frage untersucht. Er erzeugte bei Hunden chronische Hg- und zum Vergleich damit auch chronische As-Vergiftungen und untersuchte dann die Eiweissstoffe in den Lebern seiner Versuchstiere auf Hg bezw. auf As. Zu diesem Behufe stellte er nach dem Vorgange von Plósz aus den Lebern 3 Eiweissfraktionen dar, nämlich die in 0,75% Kochsalzlösung lösliche Albuminfraktion, die erst in 10%iger Kochsalzlösung lösliche Globulinfraktion und die in beiden Lösungsmitteln unlösliche Stromafraktion. Bei den Sublimathunden fand sich das Hg vorzugsweise in der Globulinfraktion, während bei den Arsenikhunden das Gift in der Stromafraktion enthalten war, und zwar war es hier an Nukleine gebunden. Vergleichende Versuche über den Hg-Gehalt der Organe hat Ullmann angestellt. Nach ihm enthalten stets die Nieren das meiste Hg, und zwar wochenlang; alsdann folgt die Leber, dann die Milz, dann die Galle und die Darmschleimhaut. Auch in den Embryo geht Hg über. Die Ausscheidung erfolgt durch Speichel, Schweiss, Galle, Magendarmschleimhaut, Harn. Die Ausscheidung durch den Speichel ist namentlich von Oppenheim eingehend geprüft worden. Bei allen Formen der Syphiliskur mittels Merkurialien liess sich das Hg konstant im Speichel nachweisen; bei der Injektionskur erscheint es hier natürlich früher als bei Einreibungen, doch in beiden Fällen später als im Harn und im Kot. Bei der Injektionskur mit löslichen Hg-Präparaten verschwindet es früher aus dem Speichel als bei der Schmierkur und in beiden Fällen viel früher als aus dem Harne. Die Ausscheidung durch den Schweiss fand Mironowitsch recht reichlich. Ueber das relative Verhalten der Ausscheidung durch den Harn und den Darm bestehen Verschiedenheiten der Meinungen. Nach Schuster wird das Hg durch den Harn unregelmässig, also schubweise, durch den Darm aber regelmässig und reichlich ausgeschieden. Nach Kronfeld & Stein ist die Ausscheidung durch die Niere keine schubweise, sondern erfolgt ebenso regelmässig und ebenso reichlich als durch den Darm. Nach Gola überwiegt bei medizinalen Dosen bald die Nierenausscheidung, bald die durch den Darm; bei toxischen Dosen erfolge jedoch die Hauptausscheidung durch die Nieren. Brasse & Wirth behaupten umgekehrt, dass die Hg-Ausscheidung durch die Nieren sistiere, sobald der Harn eiweisshaltig werde;

gleichzeitig nehme die Ausscheidung durch den Speichel und die Darmschleimhaut zu. Das Maximum der ohne Gefahr zu ertragenden Hg-Aufnahme bei Patienten ist nach diesen Autoren erreicht, sobald die binnen 24 Stunden ausgeschiedene Harnmenge 4 mg Hg enthält. Nach Balzer & Frln. Klumpke, sowie nach späteren Untersuchungen von Welander, Kronfeld & Stein ist die Hg-Ausscheidung durch den Harn eine gleichmässige, langsam ansteigende und dann wieder langsam abfallende. Die Ausscheidung erreicht erst nach 6—9 Monaten, ja noch später ihr Ende. Die Gesamtmenge des durch den Harn Ausgeschiedenen beträgt im günstigsten Falle wenig mehr als 50% des Aufgenommenen, sehr oft aber viel weniger; das übrige geht durch die anderen Abzugswege weg. Riederer fand nach Darreichung von 2,789 g Kalomel binnen 31 Tagen nur 2% des darin enthaltenen Hg im Harn wieder. Ungefähr das gleiche Ergebnis erhielt Böhm nach einmaliger innerer Darreichung von 1,5 g Hydrargyrum salicylicum. Nach Einreibungen, Pflasterapplikation und Pillendarreichung zu therap. Zwecken fand Winternitz im Harn der betreffenden Patienten in der ersten Woche kaum wägbare Spuren des Metalles wieder. Die Menge der Phosphorsäure und des Kalkes im Harn wird bei der Hg-Ausscheidung auch bei grossen Dosen nicht gesteigert; auch der Kalkgehalt des Kotes ändert sich nicht. Spuren von Hg können nach Kossa auch im Harn von Nichtvergifteten und nicht mit Merkurialien Behandelten vorkommen. Zum Nachw. des Hg im Harn ist das Zerstören nach Fresenius-Babo nicht nötig. Falls aus sehr viel Harnflüssigkeit die darin enthaltenen sehr geringen Mengen des Hg mit Hilfe einer „Anreicherungsmethode“ nachweisbar gemacht werden sollen, so benutzt man das Verfahren von Stukowenko, d. h. man setzt dem Harn etwas Hühnereiweiss zu und kocht unter vorsichtigem Ansäuern mit Essigsäure auf. Der entstehende Albuminatniederschlag schliesst die Hauptmenge des Hg ein. Diesem Niederschlag kann es dann ohne Mühe wieder entzogen werden. Weiter kann man dem mit ClH angesäuerten Harne in der Wärme das Hg durch Lametta nach Fürbringer oder durch Schütteln mit Zinkstaub nach Ludwig oder durch ein Gemisch von Zinkdrehspänen mit Kupferdrehspänen nach Kunkel, oder durch Elektrolyse mittels Goldelektrode entziehen. Farup sammelt den das Hg quantitativ enthaltenden Zinkstaub auf einem Asbestfilter, zersetzt den gewaschenen Filterrückstand mittels Salzsäure und chlorsaurem Kali, reduziert das entstandene $HgCl_2$ mittels Zinnchlorür, filtriert über Goldasbest im Soxleth'schen Röhrchen, trocknet und wägt. Stukowenko schlägt das im Albuminatniederschlag enthaltene Hg auf einer Kupferspirale nieder, was aber wiederum, wie schon das Niederschlagen, nicht immer quantitativ ausfällt. Von der Kupferspirale kann man es wie auch von der oben genannten Lametta durch Erhitzen in einem Röhrchen wegtreiben und durch Zusatz einer Spur Jod als Jodquecksilber in Kryställchen gewinnen. Weitere Methoden des quantitativen Hg-Nachw. im Harn von Almén-Schillborg, von Schumacher-Young und anderen übergehe ich. Die letzten und genauesten Bestimmungen über den Ablauf der Ausscheidung nach den verschiedensten therap. Präparaten hat Bürgi unter Heffter angestellt. Falls es sich um grössere Mengen von Hg handelt, kommen die gewöhnlichen quantitativen Bestimmungsmethoden, d. h. als Merkurisulfid oder als Merkurochlorid in Betracht. — Mit dem Menstrualblut wird nach Nikolsky 6—75mal mehr Hg ausgeschieden als durch den Harn.

Was den mikroskopischen Nachw. in den Geweben anlangt, so sei auf die mit Abb. versehenen Angaben meines Schülers Eckmann verwiesen. Die in gleicher Richtung gemachten Untersuchungen von Justus sind von Siebert und Fischel mit Recht in ihren Ergebnissen angezweifelt worden. Wie schon Eckmann fand, und wie Almkvist bestätigt hat, kann namentlich im Bereiche des Darmkanals das in Ausscheidung begriffene Hg als schwarze Masse spontan sichtbar werden. Nach Almkvist handelt es sich dabei immer um Merkurisulfid. Almkvist ist mit mir darüber einig, dass in gewissen Leukocyten das Hg mit dem Mikroskop gesehen werden kann. Solche Hg-beladene weisse Blutkörperchen, welche ich durch Eckmann zuerst habe abbilden lassen, trifft man namentlich in der Darmschleimhaut, wo sie dem Darmlumen zuwandern. Ein anderer Teil des Hg ist im Körper gelöst unsichtbar vorhanden, kann aber durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium sichtbar gemacht werden (Eckmann, Almkvist).

Lit. Allgemeines, Zusammenfassendes, Aet. J. K. Proksch, Die Lit. über die venerischen Krankheiten von den ersten Schriften an; dritter Band:

Syphilis und Hydrargyrose. Bonn 1890 (sehr wertvolle Zusammenstellung). — C. F. Kaltschmied et Bertram, De salivatione mercuriali — — remedio adversus rabiem caninam. Jenae 1760. — E. M. Heim, Ueber die Merkurialkrankheit. Erlangen 1835. — Overbeck, Merkur. und Syphilis. Berlin 1861. — Kussmaul, Untersuchungen über den konst. Merkurialismus. Würzburg 1861. — J. Buchner, Der Sublimat in seinen phys. Wirkungen. Augsburg 1849. — Weiter verweise ich auf die das Hg betreffenden Angaben bei Maschka (Seidel, mit Lit.), v. Hofmann, Casper-Liman. — N. Geo Edwards, St. Bartholom. Hosp. Rep. vol. **1**, p. 141 u. **2**, p. 211 (Methylquecksilber). — Rigler, Die Türkei und ihre Bewohner Bd. **1**, 1852 (Opiumesser vertragen täglich 1,8 g Sublimat). — R. Kobert, Schm. Jb. Bd. **205**, 1885, p. 119 (Uebersicht). — Herm. Koester, Ueber die Gefährlichkeit der Subkutaninjektion des Hg. Diss. Leipzig 1883 (auf meine Veranlassung gegebene Uebersicht über den damaligen Stand der Frage). — Stadtfeld, Gyn. Cbl. 1884, Nr. 7. — W. Herr, Sublimatintox. im Wochenbett. Wetzlar 1890. — G. Schmitt, Sublimatintox. nach Aufnahme per os. Diss. München 1892. — P. Delaunay, De l'intoxication par le sublimé. Thèse de Paris 1893. — Hermes, Gyn. Cbl. 1894, Nr. 23 (Schwämme fixieren in Sublimatlösung Hg und können dadurch giftig werden). — Eder, Lancet 1900, 13 jan. — Krause, D. m. W. 1901, Nr. 8. — E. Glomme, Kasuistische Uebersicht über die Sublimatverg. nach Aufnahme per os. Diss. Greifswald 1901. — C. R. Marshall, Brit. med. Journ. 1902, 11 oct. — Lukasiewicz, W. m. W. 1889, Nr. 29—30 (Verg. durch Oleum cinereum). — Uno Lojander, Duodecim **8**, 1892, p. 146; Schm. Jb. Bd. **238**, p. 19 (Verg. 42 Tage nach der Einspritzung von Ol. cin.). — R. Klien, D. m. W. 1893, p. 745 (Verg. durch Ol. cin.). — R. Ledermann, B. kl. W. 1898, Nr. 45—46 (Verg. durch Ol. cin.). — Ed. Lang, Heitlers Cbl. 1894, p. 1 (kritische Uebersicht über die Nebenwirk. bei Behandlung der Syphilis u. der Filzläuse). — K. Stöckl & L. Vanino, Z. f. physik. Ch. 1899, p. 30 u. 98 (Kolloides Hg liefert nur Pseudolösungen). — George Wherry, Practitioner 1893, sept., p. 168 (Kalomelräucherungen wirken schädlich). — Gaucher, Kl. ther. W. 1900, Nr. 11, p. 343 (Tod durch Kalomeleinspritzungen nach 4 Mon.). — R. Neubeck, Dermat. Z. Bd. **9**, 1903, H. 4 (Tod durch Einspritzung von Hg-Salicylat). — O. Rosenbach, Das Problem der Syphilis und die Legende von der spezifischen Wirkung des Hg und des Jod. Berlin 1903. — Derselbe, Fortschr. der Med. 1904, Nr. 2, p. 91. — J. Weinmayr, Die Hg-Katalyse des Wasserstoffsuperoxyds. Diss. Heidelberg 1903. — G. Bredig & J. Weinmayr, in Boltzmann-Festschrift, Leipzig 1904, p. 839 (über dasselbe). — H. Schade, Die elektrokatalyt. Kraft der Metalle. Leipzig 1904.

Wirkungsweise, Symptome. Polotebnow, Virch. Arch. Bd. **31**, 1864. — Leonid Bucholtz, Das Verh. von Bakterien zu einigen Antisepticis. Diss. Dorpat 1876. — Hallopeau, Du mercure, action physiol. et thérap. Thèse de Paris 1878. — Laz. K. Lazarewic, Exp. Beiträge zur Wirk. nebst einem Anhange über den Nachw. des Hg mittels Elektrolyse. Diss. Berlin 1879. — J. v. Mering, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 86. — R. Koch, Mitt. aus dem Kais. Ges.-Amte Bd. **1**, 1881, p. 276. — Fürbringer, IV. Kongr. f. innere Med. 1885 (schon therap. Dosen von Hg machen Albuminurie). — Ed. Lang, Heitlers Cbl. 1892, p. 4 (therap. Dosen von Hg können zu Albuminurie führen). — Welander, Nord. med. Arkiv Bd. **18**, 1886, p. 22 u. Bd. **23**, 1891, p. 29; Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. **31**, 1894, H. 3 (therap. Dosen können eher zu Cylinderausscheidung als zu Eiweissharnen führen). — J. Hirschberg, Ophthalmol. Mitt. Heft 2, 1888 (Wirk. des Kalomel aufs Auge bei KJ-Gebrauch). — J. Rabl, Ther. Mh. 1888, p. 285 (über dasselbe). — K. Koeniger, Exp. Beitr. zur Kenntnis der ak. Hg-Verg. Diss. Würzburg 1888. — Kunkel, Sitz.-Ber. d. Würzburger physik.-med. Ges. 1889, 4. Mai. — A. Haig, Brit. med. Journ. 1890, 31 may (Blutdruckerniedrigung durch Hg). — A. H. Pilliet, Bullet. de la soc. anat. de Paris 1892, 31. (Exp. am Hund). — Pilliet & Cathelineau, Compt. rend. de la soc. de biol. 1892, 32 (Wirk. des Sublimats). — H. Dreser, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 456 (das Kaliumquecksilberhyposulfit führt dem Org. in Form einer komplexen Hg-Säure das Hg zu; erst nach Zersetzung dieser Verbindung wird das Hg wirksam). — Ouchinsky, Ann. d'hyg. **29**, 1893, p. 347 (Wirk. des Rhodanquecksilbers). — Brouardel & Ogier, ebenda p. 352 (über dasselbe). — H. Schroeder, Der Stoffwechsel des Kan. bei ak. Hg-Verg. Diss. Würzburg 1893. — U. Monaco, Virch. Jbt. 1893, Bd. I, p. 377 (1,0 Sublimat ohne Schaden ertragen). — Th. Chandon, Ein Beitrag zur Kasuistik der Sublimatverg. Diss. München 1898. — R. Dürig, Ein Fall von intestinaler Sublimatverg. Diss. München 1896 (mit Tafel). — A. Butzer, Ein Fall von Sublimatverg. Diss. München 1899. — Korvone, Z. f. Dermatol.

1898 (Glukosurie bei Sublimatverg.). — Katsura, Bakt. Cbl. 28, 1900, p. 359 (Wirk. auf die Darmbakterien). — E. Stadelmann, Deutsche Aerzte-Ztg. 1901, H. 5 (Zittmannsches Dekokt beseitigte eine syphilitische Nephritis unter enormer Diurese). — J. Pelnar, W. kl. Rundschau 1902, Nr. 45 (Sublimat tötet selbst in 1%iger Lösung Milzbrandsporen binnen 24 Stunden noch nicht ab).

Wirk. aufs Blut. M. H. Jolles, Untersuchungen über die Sublimatverg. und deren Beziehungen zur Fermentintox. Wien 1886. — Heinecke, D. Arch. f. kl. M. Bd. **42**, 1887, p. 147 (Sublimatverg. führt durch Hämolyse zu Fibrinfermentgerinnung). — E. Kaufmann, Die Sublimatintoxikation. Habilitationsschr. Breslau 1888 (dieselbe Ansicht). — E. Senger, Langenbecks Arch., Bd. **38**, 1889, p. 796 (dieselbe Ansicht). — Silbermann, D. m. W. 1888, Nr. 25 (Methodik des Nachw. intravitaler Blutgerinnungen; nach meiner Ansicht verwerflich). — W. Falkenberg, Ueber die angebliche Bedeutung intravaskulärer Gerinnungen als Todesursache bei Verg. durch Anilin, chlorsaure Salze und Sublimat. Diss. Marburg 1890 u. Virch. Arch. Bd. **123**, 1891. — Cavazzani, Riforma medica 1891, p. 711 (Sublimat vermehrt im Reagenzglas in 0,2%iger Lösung die Resistenz der roten Blutkörperchen und soll auch bei Lues die Neigung zu krankhafter Hämolyse mindern). — Maurel, Bull. de thér. 1893, 15 mars (Wirk. des Sublimats auf die Blutkörperchen). — R. Kobert, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. **31**, 1899, p. 33 (Verhalten der Schwermetalle zum Blute). — Justus, W. kl. Rundschau 1896, Nr. 2, p. 24 (das Hb des Blutes nimmt unter Einwirkung von Hg zu). — P. Castellino, Arch. ital. de Biol. **23**, 1895, p. 201 (Subkutaninjektionen von Sublimat bei Pat., welche an Hämolyse leiden, vermindern die Hämolyse). — Henry Stassano, Compt. rend. **133**, 1901, p. 110 (die Leukocyten besorgen beim Hund die Ausscheidung des Hg nach der Darmschleimhaut hin). — Ladisl. Detre & Jos. Sellei, B. kl. W. 1904, p. 805 (Sublimat wirkt hämolytisch; das Serum wirkt schützend). — Eg. Pollacci, Diffusion de l'acide sulfocyanique et son action sur le Calomel. Turin 1904 (die meisten Hg-Salze sollen im Blute zu Rhodaniden werden).

Wirk. auf den Magendarmkanal. Braun, W. m. W. 1886. — M. Jolles, Ebenda p. 1469 u. 1507 (Gefässverlegungen). — Grawitz, D. m. W. 1888, Nr. 3. — H. Kraus, Ebenda 1888, Nr. 12 (Dickdarmperforation nach Kalomelinj.). — R. Virchow, B. kl. W. 1887, Nr. 50 (Dysenterie nach solchen Inj.). — Runeberg, D. m. W. 1889, p. 5 (Hg-Dysenterie). — R. Poelchen & P. Nickel, Virch. Arch. Bd. **127**, 1892, p. 189 u. 279 (die Hg-Geschwüre sitzen meist in der Flexura sigmoides). — Créquy, Intern. kl. Rundschau 1890, p. 624 (nach Scheidenspülungen mit Sublimat 1 : 2000 kam es am 3. Tage zu Stomatitis, trockenem Brand beider Wangen und zu Anurie. Trotzdem Genesung). — E. v. Hofmann, Intern. kl. Rundschau 1890, p. 796 (nach einmaliger Aetzung von Kondylomen mit Plenkscher Solution, d. h. mit einem Gemisch von Sublimat, Alaun, Kampfer, Cerussa, Spir. vini u. Acet. vini kam es zu tödlicher ruhrartiger Dickdarmentzündung). — R. Virchow, Ther. Mh. 1892, p. 87 (2 scheinbare Fälle von Dysenterie entpuppten sich bei der Sektion und chem. Untersuchung als Hg-Verg.). — Aronsohn, Ebenda p. 99. — A. Colantoni, Giorn. della assoc. Neapol. di med. e natural. **1**, 1892; Schm. Jb. Bd. **238**, 1893, p. 19 (Sublimatkolitis). — H. D. Rolleston, Transact. of the pathol. soc. **63**, 1893, p. 69 (Pigmentation des Kolon nach Hg). — Alessandro, Policlinico 1894, agosto (Sublimat veranlasst beim Menschen Nekrose der Kapillarwandungen, der Nierenepithelien, der Leberepithelien, der Darmepithelien etc.). — H. Richardière, Union méd. 1896, Nr. 47 (Gangrän des Mundes, der Vulva, des Dickdarms etc. durch Sublimat binnen 3 Tagen). — Jeay, Odont. 1893, may (bei ganz normalen, sorgfältig gepflegten Zähnen tritt nach Hg keine Gingivitis ein; eingespritzte unlösliche Merkurialien führen am leichtesten dazu). — Alfr. Lanz, Klin. u. exp. Beitr. zur Pathogenese der merkuriellen Stomatitis und Salivation. Berlin 1897 (die Merkurialgeschwüre der Mundschleimhaut beruhen auf Nekrose der Schleimhaut, welche zu stande kommt 1. durch die mit der Hg-Wirkung zusammenhängende Nutritionsstörung der Gewebe, 2. durch den infolge des Druckes der Zähne auf die geschwollene Schleimhaut sich entwickelnden Dekubitus, 3. durch die Mundbakterien und deren Produkte). — R. v. Jaksch, D. m. W. 1901, Nr. 17, Vereinsbeil. p. 135 (nach Einnehmen von 5,0 Oxycyanat-Hg Erbrechen von Gewebsfetzen der Magenschleimhaut, Kollaps, Cyanose, mehrtägige Anurie; Heilung). — Joh. Almkvist, Nord. med. Arkiv, Innre Med. 1903, Afd. II, häft. 2, Nr. 6, p. 1 (die Lokalisation des Hg im Darm ist lediglich vom H_2S abhängig; darum bekommt der Mensch Kolitis, das Kan. aber Entzündung des Blind-

darms durch Schwefelquecksilberfällung in den Kapillaren. Mit Aufzählung von 107 Arbeiten, 2 Tafeln und 6 Fig. im Text).

Wirkung auf die Haut. E. Lesser, D. m. W. 1888, p. 264 u. Vj. f. Derm. u. Syph. **15**, 1888, p. 909. — Neisser, V. Kongr. d. D. dermat. Ges. 1895, p. 129. — Jadassohn, Ebenda p. 103. — Friedheim, D. m. W. 1895, Nr. 11. — V. Allgeyer & F. Sprecher, Ebenda Nr. 38, p. 636. — O. Rosenthal, B. kl. W. 1895, Nr. 23—24 (Ekzem, Erythem, Folliculitis). — Gust. Bossard, Dermat. Z. Bd. **4**, 1897, p. 50 (masern-, scharlachähnliche Ausschläge, Rubeola, Roseola, Purpura, Blasen). — Hans Hirschfeld, B. kl. W. 1901, Nr. 18, p. 489 (Fingernagelerkrankungen nach Hg sind bis jetzt erst 5mal beobachtet). — P. Krause, M. m. W. 1901, p. 122. — K. Herxheimer & Krause, D. m. W. 1902, Nr. 50. — Erich Hoffmann, B. kl. W. 1902, p. 908 (Dermatitis mit Bluteosinophilie). — Rille, D. m. W. 1903, Nr. 6. — Tomaschewski, Z. f. kl. M. Bd. **51**, 1904, H. 5.

Wirk. auf das Nervensystem. Prümers, Das Aethylsublimat in phys., chem. u. ther. Hinsicht. Diss. Berlin 1870. — Maréchal, Des troubles nerveux dans l'intoxication mercurielle lente. Thèse de Paris 1885. — P. Hepp, Arch. exp. P. Bd. **23**, 1887, p. 91 (Wirk. der Aethylverb. des Hg auf Tiere; schwere Nervenwirkung). — Maur. Letulle, Compt. rend. **104**, 1887, p. 74; Arch. de Phys. norm. et pathol. 1888, p. 301 (durch Sublimatinjektionen, sowie durch Hg-Inhalationen liessen sich lokale Paralysen peripherer Nerven mit Degeneration der Markscheiden hervorrufen). — E. Leyden, D. m. W. 1893, Nr. 31, p. 733 (Polyneuritis mercurialis). — Heller, W. kl. Rundschau 1896, Nr. 9, p. 153 (über dasselbe). — Brauer, D. Z. f. Nervenheilk. Bd. **12**, 1898, H. 1 (Tierversuche, Nervenwirk., auch anat. Nachw. derselben). — W. H. Gilbert, W. m. W. 1900, Nr. 51 (Pseudotabes merc.). — Patric, Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1900, Nr. 79 (akute Hg-Lähmung namentlich der oberen Extremitäten). — Patoir, Gaz. hebd. **47**, 1900, Nr. 79 (pseudohysterische Lähmung durch Hg). — Arth. Strauss, Arch. f. Derm. u. Syph. (fragliche Polyneuritis merc.). — Ldw. Spitzer, D. Z. f. Nervenhk. **19**, 1900, p. 125 (Polyneuritis merc.). — A. W. Faworsky, Neurol. Cbl. **19**, 1900, Nr. 8 (über dasselbe). — Alessi & Pieri, Clin. med. ital. 1901, Nr. 6 (anat. Veränderungen der Ganglienzellen der Hirnrinde). — E. Lottmann, Ther. Mh. 1901, p. 435 (Krämpfe nach Verg. durch Oxycyanatquecks.). — Holloway, Brit. med. Journ. 1903, 7 nov. (nach Sublimatwaschung Zuckungen u. Opisthotonus).

Nierenveränderungen. Saikowski, Virch. Arch. Bd. **37**, 1866, p. 346. — Rosenbach, Ztschr. f. rat. Med. Bd. **33**, 1868, p. 36. — Bouchard, Soc. de biol. 1873. — K. Balogh, Orvosi hetilap 1875, Nr. 51; vergl. Virch. Jbt. 1875, I, p. 466. — M. Heilborn, Arch. exp. P. Bd. **8**, 1878, p. 361. — Hallopeau, Du mercure, action phys. et thér. Thèse de Paris 1878. — Lazarewic, Exp. Beitr. zur Wirk. des Hg. Diss. Berlin 1879. — Barthélemy, Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég. 1880, p. 337. — Schlesinger, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 317. — Prevost, Revue méd. de la Suisse rom. 1882, Nr. 11—12. — C. Binz, Inn. Cbl. 1883, Nr. 18, p. 289. — Jablonowski, Ueber die Wirk. des Hg auf den tier. Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1885. — Doléris & Butte, Nouv. Arch. d'obst. et de gynéc. 1886, Nr. 12. — E. Senger, B. kl. W. 1887, p. 989. — Grawitz, D. m. W. 1888, Nr. 3. — E. Senger, Langenbecks Arch. Bd. **38**, 1889, p. 796 (mit Abb. der Nieren). — Kaufmann, l. c. — Neuberger, Zieglers Beiträge zur path. Anat. u. z. allg. Path. Bd. **6**, 1889. — Klemperer, Virch. Arch. Bd. **118**, 1890. — Gust. Franck, Ueber Kalkablagerungen in den Nieren. Inaug.-Diss. Göttingen 1891. — G. Adam, Darm u. Niere nach Kalomelverg. Diss. Würzburg 1892. — A. Colasanti, Schm. Jb. Bd. **238**, 1893, p. 19. — E. Leutert, Fortschr. d. Med. 1895, Nr. 3—11 (drei Entstehungsarten der Kalkniere nach Sublimat: 1. Kalkaufnahme seitens lebender Epithelien, 2. Kalkcylinderbildung durch Zusammensintern kalkbeladener abgestorbener Epithelien, 3. Verkalkung bereits fertiger Cylinder). — Küstermann, Path.-anat. Studien über Hg-Verg. nach subkut. Einverleibung. Diss. Halle 1897 u. Fortschr. d. Med. 1898, Nr. 15—16 (Katzenversuche mit Jodquecksilberjodkalium; in den Kapseln der Glomeruli Ablagerung von Kalktäfelchen).

Chron. Verg.; Knochenveränderungen. M. Heilbronn, Arch. exp. P. Bd. **8**, 1878, p. 361 (kompakte Substanz vermindert und brüchig; Mark entzündet). — Carlo Raimondi, Ann. univ. di Med. **251**, 1880 (Mark kongestioniert, mit Extravasaten durchsetzt). — J. Hermann, Ueber die Wirkungen des Hg auf den menschlichen Organismus. II. Aufl. Berlin 1882 (mit 4 chromol. Tafeln, welche die Knochenwirkung zeigen sollen). — H. Köster, siehe oben S. 336. — J. L.

Prevost, A. Eternod & G. Frutiger, Étude exp. relative à l'intoxication par le mercure etc. Genève 1883, avec 2 tab.; Revue de la Suisse rom. **2**, 1882, p. 553 u. 605; **3**, 1883, p. 1 (sehr wichtige Versuche über die Dekalcifikation). — Wilh. Mayer, Friedreichs Blätter f. ger. M. **35**, 1884, Mai-Aug. (seit 36 Jahren sind die hygienischen Zustände der Spiegelbelege gleich schlecht; Erethismus u. Tremor sind ungemein häufig). — Stadthagen, D. m. W. 1884, Nr. 13 (chron. Verg. eines Hutmachers). — A. P. J. Dose, Hydrargyrose u. Hg-Wirk. in ihrer Abhängigkeit vom Chlorgehalt der Luft. Leipzig 1887. — Br. Schönlank, Die Fürther Hg-Spiegelbelege und ihre Arbeiter. Stuttgart 1888 (sehr trauriges Bild der Zustände in den Belegen Fürths). — Renk, Arb. aus d. kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **5**, 1889, p. 113. — Hilger & v. Raumer, Chem.-Ztg. 1891, p. 1055 (über den Hg-Gehalt der Luft in den Spiegelbelegen). — W. Wollner, D. Vj. f. öff. Ges.-Pflege **20**; M. m. W. 1891, Nr. 15 (die hygien. Verhältnisse der Belege haben sich seit kurzem gebessert). — Chem.-Ztg. 1892, Nr. 87, p. 1623 (Bericht über Hg-Belege u. Ag-Belege). — Staveley & Pedley, Brit. med. Journ. 29 apr. 1893, p. 889 (Kieferperiostitis durch Hg). — J. Donath, Ungar. Arch. f. M. Bd. **3**, 1894, H. 1 (Verg. der Verfertiger von Edisonlampen). — Luigi Sabbatini, Arch. ital. de Biol. **25**, 1896, p. 244; Ann. di chim. e di farm. 1896, p. 49 (im Reagenzglas wirken Sublimat-, Hg-Albuminat- u. Hg-Succinamidlösungen entkalkend auf Knochenstückchen). — L. Lewin, B. kl. W. 1899, p. 276 (Hg als Genussmittel in Ostpreussen). — K. Heucke, Die Gefahr der Hg-Verg. in den Hutstoff- u. Hutfabriken. Ein Beitrag zur Gewerbehygiene. Frankfurt a. M. 1900 (mit 9 Abb. im Text u. einer Tafel). — Stephan Bauer, Gesundheitsgefährliche Industrien. Berichte über ihre Gefahren und deren Verhütung, insbesondere in der Zündhölzchenfabrikation und in der Erzeugung und Verwendung von Bleifarben. Im Auftrage der Internat. Vereinigung für gesetzlichen Arbeiterschutz. Jena 1904.

Ueber Nachw., Verteilung und Ausscheidung des Hg. Schneider, Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. **40**, 1861 (Elektrolyse mittels Goldelektrode). — Riederer, Neues Rep. f. Pharm. Bd. **17**, 1868, p. 275. — E. Ludwig, Wiener med. Jb. 1877, p. 19 und 1880. — Aug. Mayer, Wiener med. Jb. 1877, p. 29; vergl. meine Zusammenstellung in Schm. Jb. Bd. **198**, p. 189. — Oskar Schmidt, Ein Beitr. z. Fr. nach der Elim. des Hg aus dem Körper mit besonderer Berücksichtigung des Speichels. Diss. Dorpat 1879. — Merget, Journ. de méd. de Bordeaux 1881, p. 339; Journ. de Pharm. et de Chim. **19**, 1889, p. 444. — Jul. Nega, Zur Frage der Elimination des Merkur mit bes. Berücksichtigung des Glykokollquecks. Diss. Strassburg 1882. — Derselbe, Vergl. Unters. über Resorption und Wirk. versch. Hg-Präp. Strassburg 1884, 102 pp. — Schuster, Verhdl. der balneol. Sekt. der Ges. f. Heilkunde zu Berlin am 19. März 1882; cf. Arch. f. Derm. und Syph. 1882, Heft 1. — Karl Leineweber, Elimination subk. eingespritzter Mittel durch die Magenschleimhaut. Diss. Göttingen 1883 (Hg gehört dazu). — Aug. Almén, Svenska Läkare Sällskapets Forhandlingar 1885, p. 142. — Borowski, Vortrag in der Ges. d. Kiewer Aerzte am 5. Dez. 1886 (Jodkalium soll die Hg-Ausscheidung begünstigen). — Hielbig, Pharm. Ztschr. f. Russl. Jg. **27**, 1888, p. 455. — Balzer & Klumpke, Revue de Méd. 1888, Nr. 4, 10 avril (Empfehlung der in zwei Petersburger Diss. niedergelegten Methoden von Souchow 1884 und Michaelowsky 1886 zum Nachweis des Hg); vergl. Schm. Jb. Bd. **221**, p. 42 (dort auch über Brasse & Wirth 1887). — Merget, Journ. de Pharm. et de Chim. T. **19**, 1889, p. 444 (das Hg wird aus mit HNO_3 angesäuerter und erhitzter Lösung auf blankes Kupfer niedergeschlagen). — J. Volhard, Liebigs Annal. d. Chem. Bd. **255**, 1889, p. 255 (das bei Gegenwart von Schwefelalkalimetall in ätzenden Alkalien gelöste Quecksilbersulfid wird durch Ammoniaksalze vollständig gefällt). — W. Feit, Ztschr. f. anal. Chem. Bd. **28**, 1889, p. 314. — A. Carnot, Compt. rend. T. **109**, 1889, p. 177. — R. Winternitz, Vierteljahrschr. f. Dermat. u. Syph. 1889, Heft 6; Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 225 (unter F. Hofmeister). — E. Ludwig & Zillner, Wiener kl. W. 1889, Nr. 45 und 1890, Nr. 28—32. — Jul. Levi, Ueber den Nachw. der Ausscheidung des Hg durch den Harn. Diss. Bonn 1889. — L. Böhm, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **15**, 1890, Heft 1 (die Resorption des Salicylates ist im Darmkanal bei der Kuh sehr gering, beim Hund gut). — A. Kronfeld & H. Stein, Wiener med. W. 1890, Nr. 24—28. — M. T. Lecco, Chem. Ber. Jg. **24**, 1891, p. 929. — J. Volhard, Liebigs Ann. Bd. **255**, 1889, p. 255 (quant. Best. als Sulfid). — Binet, Revue méd. de la Suisse rom. 1891, mars (bei Kan. kommt es nach Sublimatverg. zu Diabetes, aber nicht zu vermehrter Kalkausscheidung in Harn oder Kot). — K. Ullmann, Arch. f. Derm. u. Syph. 1892, Ergänzungsheft p. 220 (Verteilung im Org.). — G. Gaglio, Arch.

di farmacol. e ter. 1, 1893, p. 289. — N. H. Stinghe, Beitr. zum Nachw. des Hg in forensischen Fällen. Diss. Erlangen 1892. — P. Diepow, Ueber den Uebergang von Hg in die Galle bei interner Darreichung von Kalomel. Diss. Würzburg 1893. — François, Journ. de Pharm. et de Chim. 30, 1894, p. 247 (Best. des Hg bei Gegenwart von Jod). — Ad. Jolles, Pharm. Post 1895, p. 509. — Louis Eckmann, Dorp. Arb. 13, 1896, p. 127 (mit farbigen Tafeln). — Kossa, Ungar. Arch. f. Med. Bd. 3, 1896, H. 3. — Bigard, Bull. de la soc. anat. de Paris 1898, Nr. 21 (Uebergang des Hg in Placenta und Leber des Fötus). — Gius. Gola, Arch. internat. Pharm. 7, 1900, H. 3 (bald überwiegt die Darm- und bald die Nierenausscheidung des Hg). — M. Oppenheimer, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 56, H. 3 (Ausscheidung im Speichel). — M. Hoehnel, Chem. Cbl. 1900, I, p. 627. — Friedr. Eschbaum, D. m. W. 1900, p. 52. — Schumacher & Jung, Z. f. anal. Ch. Bd. 39, 1900, p. 12 und Bd. 41, 1902, p. 461. — A. Jolles, Wiener Mh. f. Ch. 21, 1900, p. 352; Z. f. anal. Ch. Bd. 39, 1900, p. 230. — P. Farup, Arch. exp. P. Bd. 44, 1900, p. 272. — Wass. Mironowitsch, Zur Frage über die Ausscheidung des Hg durch den Schweiss. Diss. Jurjew 1901, russisch. — B. Slowtzoff, Hofmeisters Beitr. Bd. 1, 1901, p. 281. — E. Welander, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 57, 1901, H. 3 (Hg-Kügelchen in Nieren und Blut). — Br. Bardach, Inn. Cbl. 1902, Nr. 2 (die von Malkes 1900 von neuem empfohlene Methode der Hg-Bestimmung nach Stukowenko ist mit Fehlern behaftet). — Diosc. Vitali, Boll. chim. farm. 1902, p. 146. — Fischel, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 66, 1903. — Almkvist, siehe oben (mikroskop. Nachw.). — Bürgi, Arch. exp. P. Bd. 51, 1904, H. 6. — Carle & Boulud, Ann. de Derm. et de Syph. 1904, H. 2; Mh. f. prakt. Derm. Bd. 38, 1904, p. 395. — Alv. J. Cox, Z. f. anorg. Ch. Bd. 40, 1904, p. 146 (über die basischen Hg-Salze).

Abb. Die Veränderungen des Magendarmkanales des Menschen nach Sublimatverg. siehe bei Lesser, Atlas, Taf. 2, 14, 15, 16. — Die Veränderungen des Darmkanales und der Niere von Tieren siehe bei L. Eckmann, Dorp. Arb. 13, 1896, p. 127. — Andere wichtige Abb. sind schon oben angeführt.

3. Silberpräparate.

Während früher nur fast ein einziges Silberpräparat zu ärztlichem Gebrauche in Betracht kam, existieren jetzt eine Menge solcher; ja auch das metallische Silber ist durch Credé in kolloidaler Form neuerdings ärztlichen Zwecken nutzbar gemacht worden. Wie beim Quecksilber müssen wir auch beim Silber lokale und resorptive, akute und chronische Wirkung unterscheiden. Da das Metall nur einwertig auftritt, fällt die beim Quecksilber so wichtige Unterscheidung von Oxyd- und Oxydulsalzen weg. Während metallisches Quecksilber von allen Körperstellen aus leicht aufgenommen wird, da es flüchtig ist und deshalb die Gewebe durchdringt, kann das feinpulverige metallische reine Silber höchstens mechanisch durch fortgesetzten Druck, wie er bei den Silberarbeitern auf die Fingerhaut ausgeübt wird, in die obersten Hautschichten eingepresst werden. Das sogen. Kollargol ist kolloides Silber, hergestellt durch Erhitzen von zitronensaurem Silber. Es kann als Salbe durch Reiben leichter in die Haut gepresst werden als das metallische Silber. Es bildet mit Wasser eine tiefrote Pseudolösung, die mehrfach zu Einspritzungen verwendet worden ist. Das Silberoxyd Ag_2O entsteht als schwarzbrauner Niederschlag beim Versetzen einer Silbersalzlösung mit Alkalilauge. Es hat in feuchtem frischem Zustande stark basische Eigenschaften. Das Silbersuperoxyd Ag_2O_2, welches sich unter Ozoneinwirkung bilden kann, hat keine medizinische Bedeutung. Das Silbersulfid Ag_2S entsteht beim Einleiten von H_2S in Silberlösungen sowie unter Umständen im Munde von Patienten. Das Silberchlorid AgCl entsteht beim Fällen von

Silbersalzlösungen mit ClH oder mit Chloriden als amorpher, voluminöser, weisser, käsiger Niederschlag, der sich am Licht unter Bildung von Silbersubchlorid Ag_2Cl erst violett, dann schwärzlich färbt. Silberchlorid ist löslich in Ammoniak, Cyankalium, Natriumthiosulfat und in Thiopyrin, welches sich dabei mit dem Metall nach Michaelis zu wasserlöslichem Thiopyrin-Chlorsilber verbindet. Die wässerige Lösung dieser Substanz, welche keine ätzenden Eigenschaften besitzt, kann man, wie ich fand, verwenden, um an Tieren akute und chronische Ag-Verg. zu erzeugen. Silberbromid AgBr und Silberjodid AgJ finden bei der Photographie Verwendung, haben aber kein toxikologisches Interesse. Das Silberamid $2NH_2Ag + H_2O$ ist unter dem Namen Knallsilber bekannt, da es im trockenen Zustand auf Stoss hin mit furchtbarer Gewalt explodiert. Nur dem Namen nach führe ich die folgenden Präparate an. Actol ist Silberlaktat, Itrol ist Silbercitrat; ersteres löst sich 1:15, letzteres nur 1:3800 in Wasser. Argentamin ist Aethylendiamin-Silberphosphat; Silberol ist das Sulfophenolsilber. Argentol ist eine Verbindung von Silber mit Oxychinolin. Argonin ist Kaseinsilber; es kommt als schwerlösliches und als leichtlösliches Präparat in den Handel. Protargol ist Proteinsilber; Largin ist Protalbinsilber; Nargol ist Nukleinsilber. Albargin ist Gelatosesilber.

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Fast nur das Nitrat, der Silbersalpeter, Argentum nitricum, $AgNO_3$, auch Höllenstein, Lapis infernalis genannt, führt zu akuten Vergiftungen. Diese kommen namentlich beim Aetzen im Rachen vor und sind also medizinale. 5 der überhaupt beschriebenen 10 Fälle betrafen Kinder; nur eins der Kinder starb. Dagegen giebt es mehrere Fälle, in denen das Verschlucken eines Stückes (bis 2 g schwer) vom Höllensteinstift nicht die geringsten akuten Störungen oder höchstens etwas Brennen hervorbrachte. Meist wurde das Stück noch in halb fester oder gelöster Form durch Erbrechen zusammen mit reichlichem Mageninhalt wieder entleert. Nur in einem von Edel beschriebenen Falle erfolgte der Tod.

Wirk. Bei der akuten Verg. kommt beim Menschen fast nur die lokale, ätzende Wirkung des Arg. nitr. in Betracht. Das Mittel bildet mit sämtlichen Geweben unseres Körpers in Wasser feste, trockene, nicht sehr in die Tiefe greifende Schorfe von Silberalbuminat, welches eine weisse Farbe hat. Auf der äusseren Haut färben sich aber diese Aetzstellen rasch schwarz, namentlich am Licht; Schleimhautätzungen können dagegen an geschützten Stellen, z. B. der Mundhöhle, ihre weisse Farbe lange behalten. Die Schwärzung der Aetzschorfe am Licht ist ein mit teilweiser Reduktion verlaufender Vorgang, der vielleicht dem in der photographischen Platte vor sich gehenden analog, aber noch unerforscht ist. In dem Falle von Edel waren drei Höllensteinstifte verschluckt worden und hatten nicht nur Verätzung des Rachens, sondern auch Pneumonie veranlasst. Geschwärzte Stellen konnten weder im Rachen, noch sonst in irgend welchen Organen gefunden werden. Ueber die theoretisch wichtige Aetzkeratitis, hervorgebracht durch Tuschieren der Hornhaut mit Höllenstein, sei auf Marx

verwiesen. Alle Gewebe des Menschen und der Schlachttiere besitzen reduzierende Eigenschaften, wenn auch in sehr verschiedenem Grade. So kann es uns nicht wundernehmen, wenn die Mikroskopie das Einlegen in Silberlösungen benutzt, z. B. um das Endothelialnetz oder feinere Nervenstrukturen sichtbar zu machen. Dies sind jedoch postmortale Vorgänge, welche mit der Silbervergiftung gar keinen Zusammenhang haben. Das lebende Protoplasma besitzt aber nach Loew noch stärkere Reduktionskraft für Silberlösungen als das absterbende oder gar das tote. Die Lösungen fast aller Silbersalze, also auch der nichtätzenden, besitzen ferner gewissen Mikroben gegenüber abtötende Wirkung. Offenbar kommen diese auch gewissen empfindlichen Ganglienzellen unseres Centralnervensystems gegenüber zu, denn bei der akuten intravenösen oder subkutanen Silberverg. treten einzelne nervöse Symptome auf, die zu verschiedenen Zeiten von verschiedenen Autoren sowie auch von mir und bei Anwendung verschiedener Präparate beobachtet worden sind und daher auf das Silber bezogen werden müssen. Als solche nenne ich vorübergehende Paresen der Extremitäten, bei grösseren Dosen aufsteigende, schliesslich sogar völlige, motorische Rückenmarkslähmung. An der Lähmung ist auch das Zwerchfell mitbeteiligt. Von seiten des verlängerten Markes kommt es alsdann zu Lähmung des vasomotorischen Centrums und mangelhafter Thätigkeit des Atemcentrums bei gleichzeitig geschwächter Herzarbeit. Diese kombinierte Wirkung führt nicht selten zum Tode durch Lungenödem. Wässerige, schaumige Ausscheidungen aus den Luftwegen haben schon Orfila, Ball und Rouget wahrgenommen, später Gäthgens und ich selbst. Harnack sah an einer Katze auch Sehstörungen auftreten.

Alle eben skizzierten Wirkungen beziehen sich aber zunächst auf Tierversuche. Ueber den Ort der Ausscheidung bei akuter Verg. lässt sich sagen, dass der Harn meist silberfrei ist, während der Darminhalt selbst nach subkutaner Einspritzung das Metall enthalten kann. Nach intravenöser oder subkutaner Einspritzung verhält sich das Kollargol etwas anders als alle anderen Präparate, indem es fast unmittelbar seine Löslichkeit verliert und in Form schwarzer Klumpen an der Einstichstelle, in Leber, Lunge etc. ausgefällt wird. Wie alle Fremdkörper, so werden auch diese Klumpen dann von Phagocyten zum Teil aufgenommen und weggeschafft. Dieser Transport endigt auf der Dickdarmschleimhaut. Andere moderne Silberpräparate, wie Albargin und Nargol, zirkulieren als Lösung im Blute und in den Gewebssäften, werden aber ebenfalls aus diesen Lösungen zum Teil von Phagocyten aufgenommen und nach der Dickdarmschleimhaut gebracht. Einen anderen Teil bindet z. B. die Leber in analoger Weise, wie sie das Quecksilber bindet, in wohl unsichtbarer Form. Ein weiterer Teil der eingespritzten löslichen Silberpräparate wird in mikroskopisch sichtbarer Form als braune oder tiefschwarze Pünktchen binnen weniger Tage in verschiedenen Organen, wie Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Pankreas, Knochenmark, Lymphfollikel und Darmschleimhaut sichtbar. Man nennt dieses Sichtbarwerden akute Argyrie. Die akute Argyrie des Darms besteht also in zweierlei ganz verschiedenen Gebilden, nämlich in schwarzgesprenkelten silber-

beladenen Phagocyten, welche in den Lymphgefässen und in den Kapillaren, namentlich der Dickdarmschleimhaut, getroffen werden, sowie in sehr feinen Körnchen, welche als zarter Saum sich in der Darmschleimhaut finden und nach der Oberfläche derselben hin, wo offenbar eine Abscheidung in den Darminhalt hinein stattfindet, einen ununterbrochenen punktierten Saum über grössere Stellen eines Darmschleimhautschnittes bilden können. Wegen aller Einzelheiten verweise ich auf die farbigen Abbildungen von Gerschun sowie auf die Angaben von Samojloff und Bode.

Die **Dos. let.** liegt für die Silberpräparate recht hoch; wenigstens kam ein Selbstmörder, welcher 30 g Arg. nitr. einnahm, mit dem Leben davon. Von den modernen Präparaten und speziell vom kolloiden Silber würde wohl noch weit mehr ohne Lebensgefahr vertragen werden.

Sympt. Wie bei allen Aetzmitteln, so erfolgt auch nach Einnehmen von Argentum nitricum, falls das Gift nicht unmittelbar wieder erbrochen wird, Gastroenteritis mit Brennen und heftigem Schmerz im Leibe, Erbrechen weisser Massen, die sich am Licht schwärzen, sowie manchmal auch Durchfall. Die Mundschleimhaut ist weisslich verfärbt. Nach einiger Zeit treten Schwindel, Bewusstlosigkeit, Parese, ja vollständige Lähmungen einzelner Glieder ein. Der Tod kann unter Erstickungskrämpfen oder durch Lungenödem erfolgen.

Ther. Da ein Brechmittel bei der an sich schon brechenerregenden Wirkung des Höllensteins meist nicht nötig ist, geht man direkt zu den Gegenmitteln über, als welche besonders Eiweiss und Milch zur Bildung von Silberalbuminat, Gerbstoffe zur Bildung von Silbertannat und Kochsalz zur Bildung von unlöslichem Chlorsilber dienen; doch ist bei dem Kochsalz nicht zu vergessen, dass es in sehr grossen Mengen ebenfalls Reizung des Magens hervorruft, sowie dass Chlorsilber sich in einem Ueberschuss von Kochsalz zum Teil wieder löst.

Die **Sekt.** zeigt in den beiden einzigen bis jetzt vorliegenden Fällen weisse Färbung und oberflächliche Verschorfung der Rachenschleimhaut, Entzündung und Anätzung des stellenweis weisslich verfärbten Magens und Darmkanals. Eine dunkle Färbung innerer Organe sowie der Haut fehlte.

b) Chronische Vergiftung, echte Argyrie oder Argyrose.

Es handelt sich hier um eine Dunkelfärbung teils der Haut, teils der Skleren, teils innerer Organe, welche sehr langsam entsteht, aber nie wieder schwindet.

Aet. Ich erwähne zunächst die von Blaschko und G. Lewin beschriebene, durch Hantieren mit Silber und Silberoxyd entstehende Gewerbeargyrie der Arbeiter, die keine schlimmen Folgen hat. Weiter nenne ich eine zweite Argyrie, welche durch zu langen Gebrauch von Argentum nitricum zum Bartfärben, Touchieren der Schleimhäute, des Rachens oder der Augen zu stande kommt. Die dritte Argyrieform entsteht durch innerlichen Gebrauch von Argentum nitri-

cum, die vierte durch die chirurgische Anwendung der modernen Silberpräparate.

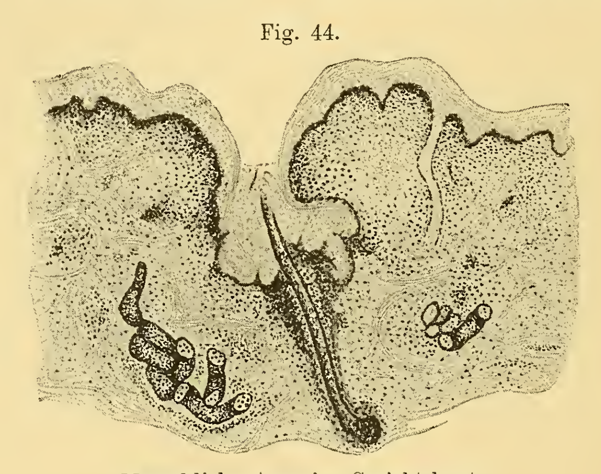
Wirk. Es handelt sich wie bei der Aetzung um Bildung einer allmählich schwarz und unlöslich werdenden organischen Verbindung des vorher in gelöster Form aufgenommenen Silbers. Die Schwärzung tritt beim Menschen, aber fast nie bei Tieren, an den dem Lichte ausgesetzten Teilen der Haut schon bei Lebzeiten in auffälliger Weise zu Tage, findet sich aber bei Menschen und Tieren auch in vielen inneren Organen. Die Färbung an sich ist natürlich unschädlich, aber kosmetisch doch sehr anstössig. Der erste bekannt gewordene Fall betraf einen Feldprediger des vorvorigen Jahrhunderts, den eine schwedische Königin für einen Mohren hielt. Er hatte, wie zahlreiche seiner Leidensgenossen, innerlich sehr lange Zeit, z. B. gegen Epilepsie oder Tabes Höllensteinpillen einzunehmen bekommen. Bei einigen dieser Patienten entwickelte sich unter Einwirkung dieses Aetzmittels auch noch ein chronisches Magengeschwür und zuletzt infolge der chronischen Ernährungsstörungen Phthise. Die Dosen, welche verbraucht wurden, bis die Hautfärbung auftrat, betrugen 17—34 g Argentum nitricum. Heutzutage wird kein Arzt mehr eine so verwerfliche Medikation einleiten. Statt dessen werden aber die modernen Silberpräparate, für welche die unrichtige Parole ausgegeben ist, sie verursachten keine Argyrie, in solchen Mengen (selbst intravenös!) verabfolgt, dass eine neue Aera der Argyrie zu erwarten ist. — Bei der Gewerbeargyrie wird das Silber oder Silberoxyd zunächst in Körnchenform mechanisch eingepresst, aber dann teilweise gelöst, unter das Epithel transportiert und zwar nach vorheriger teilweiser Lösung; eine Verschleppung in innere Organe findet jedoch kaum statt. Bei der durch Einnehmen von Silberpräparaten (meist Höllenstein) bedingten echten medizinalen Argyrie hingegen zirkuliert das Silber, teils gelöst (wohl als Silberoxydalbuminat), teils phagocytär gebunden, längere Zeit im ganzen Körper, bevor es an einigen Prädilektionsstellen in Form ausserordentlich feiner, rein schwarzer Körnchen, für die Dauer der ganzen Lebenszeit an nichtepitheliale Gewebselemente gebunden, niedergeschlagen wird. Diese Prädilektionsstellen sind dreierlei Art. Die Stellen erster Art sind dem Sonnenlicht zugängig und finden sich daher naturgemäss im Gesicht, Nacken und an den Händen. Die Niederschlagung erfolgt hier photochemisch, und zwar, wie überall, auf bindegewebigen Eiweisssubstanzen, also nicht in der Epidermis, sondern im Korium und darunter. Die Stellen zweiter und dritter Art entbehren der photochemischen Mitwirkung des Sonnenlichtes. Die der zweiten Art finden sich vornehmlich in der Nähe der Resorption, d. h. im oberen Dünndarm, in den Lymphwegen des Mesenteriums, den sogen. Silberstrassen, in den Mesenteriallymphknoten, in der Leber, der Milz, den Ovarien etc. An allen diesen Stellen wirken zwei Hilfsmomente an der Niederschlagung des Silbers mit, nämlich erstens die relativ starke Konzentration des Metalles und die Sauerstoffarmut des Pfortaderblutes und der davon durchströmten Gewebe. Diese Sauerstoffarmut begünstigt die Reduktion in analoger Weise, wie das Licht sie in der Haut begünstigt. Für die Stellen dritter Art kann bezw. braucht

weder die photochemische Mitwirkung des Sonnenlichtes noch die Sauerstoffarmut der Gewebe als mitwirkender Faktor herangezogen zu werden; zu diesen Stellen gehören die Knäuel der Schweissdrüsen, die Plexus chorioidei des Gehirns und die Nierenglomeruli. Bei den Glomeruli spielt vielleicht die hier stattfindende starke Eindickung des sein Silber nicht etwa an den Harn abgebenden Blutes eine Rolle. Auch bei den Plexus chorioidei lässt sich ein Zusammenhang mit Sekretionsvorgängen vermuten. Ueber die Zeitdauer, während welcher das Silber in unschädlichen Dosen genommen werden muss, um Argyrie zu erzeugen, giebt uns z. B. ein neuerer Bericht von Tweedy Auskunft, welcher 3 Jahr angiebt. Der Patient blieb, trotzdem er noch weitere 20 Jahre lang seine Silberpillen einnahm, am Leben, nur dass die Argyrie unaufhaltsam zunahm. Als Beweis, dass ausnahmsweise aber auch einmalige Zuführung einer entsprechend grösseren Menge von Silber zu Argyrie führen kann, dient ein wohl noch lebender Musiker, welcher nach dem einmaligen Verschlucken eines Höllensteinstiftes (auf einer Seefahrt, wo kein Arzt anwesend war) und wo der Stift nicht wieder erbrochen wurde, ebenfalls Argyrie und zwar schon im Laufe eines Jahres bekam. Versuche, an Tieren Argyrie mittels nicht ätzender Präparate subakut oder sogar akut zu erzeugen, sind zwar schon oft gemacht worden, haben aber erst durch die Versuche meines Institutes (von Krysiński, Samojloff, Gerschun, Schmelzer, Bode, Rosenblatt) einen gewissen Abschluss gefunden. Nach diesen kann man allerdings akute Argyrie mittels verschiedener Präparate erzeugen, aber es muss zwischen der künstlichen akuten Argyrie der Tiere und der chronischen Argyrie des Menschen scharf unterschieden werden, denn bei den Tieren wird die Haut nie und die Niere nur sehr selten befallen, beim Menschen aber mit Vorliebe. Ferner ist bei der akuten Argyrie der Tiere das Silber zum Teil an Phagocyten gebunden, wie Loew dies zuerst angegeben hat, bei der menschlichen — naturgemäss stets chronisch verlaufenden — Argyrie jedoch niemals; hier finden wir es vielmehr ausnahmslos an bindegewebige Substrate und an glatte Muskelfasern gebunden. Dass in den Anfangsstadien der menschlichen Argyrie das Silber ebenfalls zum Teil durch Phagocyten transportiert wird, dafür scheint zu sprechen, dass nach allen Autoren die mesenterialen Lymphdrüsen ganz besonders stark durch Silber geschwärzt gefunden werden. Später freilich findet man in diesen Lymphdrüsen die Leukocyten silberfrei, aber eben erst, nachdem die bindegewebigen Teile der Drüsen (die Stützfasern) das hineintransportierte Metall chemisch an sich gebunden haben.

Sympt. Bei einigen Pat. verfärbten sich zuerst die Nagelglieder der Finger, bei den meisten anderen der Saum des Zahnfleisches dunkel. Letzteres von Guipon entdecktes Symptom, welches an den bei Bleiverg. und Hg-Verg. auftretenden Saum erinnert, aber durch eine violette Farbe sich von dem mehr grauen bei Bleiverg. unterscheidet, ist nach Chaillou ein sehr zeitig auftretendes und ganz konstantes Zeichen der Argyrie, welches diagnostisch von hohem Werte ist. Es tritt unter Umständen schon nach im Laufe von 2 Monaten verabfolgten 2 g Argentum nitric. auf. War das Leiden nicht durch

innerliches Einnehmen, sondern durch monatelanges Färben des Haares oder Pinseln der Conjunctivae mit Lapislösung hervorgerufen, so geht die Schwarzfärbung natürlich von der Augen- oder Haargegend aus; war sie durch Touchieren des Rachens veranlasst, so geht sie vom Rachen aus. Waren lang fortgesetzte Umschläge von Silberlösung auf eine Verbrennungswunde die Ursache, so geht die Pigmentation mit Ag von der Narbe aus. Später entwickeln sich auch an anderen Stellen der Haut grauschwärzliche Flecken, die allmählich konfluieren und schliesslich ein gleichmässiges, dunkles, fast mohrenartiges Kolorit der Körperoberfläche, soweit dieselbe dem Lichte ausgesetzt ist, bedingen können. Abhebung der Epidermis durch Vesicatore ändert an der Färbung, die nicht im Epithel sitzt, nichts. Aussetzen der Darreichung des Silbers ändert, wenn die Färbung einmal da ist, nichts mehr. Merkwürdigerweise kann das Allgemeinbefinden solcher Patienten ein sonst ganz normales sein, so dass sie ohne Störung das normale Alter erreichen. In anderen Fällen stellten sich schwere Erkrankungen der

Fig. 44.



Menschliche Argyrie; Gesichtshaut.

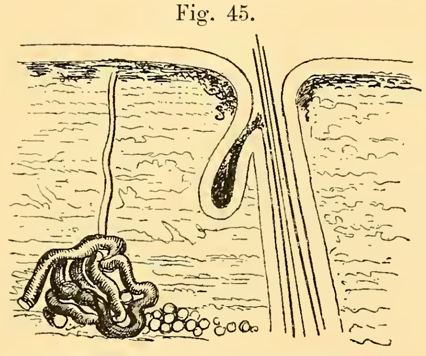
Lunge (Phthisis pulmonum), der Niere (Albuminurie), des Magens (Ulcus ventriculi) ein. Ob diese Krankheiten Folge der Silberdarreichung waren, ist natürlich nicht festzustellen.

Ther. Es giebt kein Mittel, um die einmal eingetretene Veränderung der Hautfarbe wieder rückgängig zu machen. Die einzigen Mittel nämlich, in welchen sich die schwarzen Massen leicht lösen, sind starke Salpetersäure sowie Cyankalium, welche man ihrer Giftigkeit wegen nicht verwenden kann.

Die **Sekt.** ergiebt in der Haut Pigmentation des Korium und zwar speziell des Corpus papillare, aber auch der Aussenwand der Haarbälge, Talgdrüsen und der Schweissfollikel. Unsere Fig. 44, welche dem Lehrbuch von Perls-Neelsen entnommen ist, zeigt einen Schnitt durch die Haut des Gesichts. Die subepitheliale Schicht der Kutis, sowie die Umgebung der Haarbälge und Talgdrüsen und die Membrana propria der Schweissdrüsen sind durch Ablagerung einer

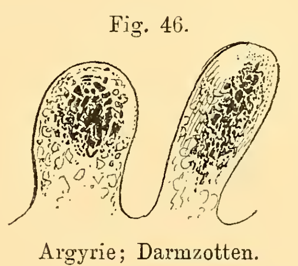
schwarzen Silberverbindung geschwärzt. Fig. 45, welche, wie auch die folgenden, einer Arbeit von Frommann entnommen sind, bezieht sich auf die Haut der Schläfe eines 60jährigen Mannes, der $2\frac{1}{4}$ Jahr lang Höllenstein gegen Epilepsie einnehmen musste. Ich reproduziere gerade diese Abbildungen, weil sie der ältesten überhaupt existierenden histologischen Arbeit über Argyrie entstammen und lange Zeit die einzigen waren. Man sieht in Fig. 45 zu beiden Seiten des Haares sich den durch Silber schwarz gefärbten Saum der Kutis hinziehen, der in Fig. 44 auch an der äusseren Wurzelscheide herabgeht. Links vom Haar sieht man den von Silber schwarz gefärbten Knäuel einer Schweissdrüse. Ebenso erscheint die Talgdrüse ganz schwarz. Ferner ergab dieselbe Sektion, wie unsere Fig. 46 zeigt, Pigmentation der Darmzotten. Manchmal wurde Silberschwärzung des bindegewebigen Substrats der ganzen Darmmukosa im Duodenum und Jejunum gefunden. Diese muss ich nach meinen Tierversuchen als Resorptionsargyrie auffassen und von der durch Metallausscheidung in den unteren Darmabschnitten bedingten prinzipiell unterscheiden.

Fig. 45.



Menschliche Argyrie; Schläfenhaut.

Fig. 46.

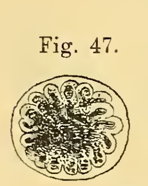


Argyrie; Darmzotten.

Mit der Ausscheidung des Harns und der Galle stehen die Silberfärbungen der Niere und der Leber wohl nur indirekt im Zusammenhang, da weder Harn noch Galle je Ag enthalten. Die Glomeruli sieht man schon mit blossem Auge als schwarze Punkte. Mehrere solche Glomeruli aus den Leichen verschiedener Menschen habe ich durch Gerschun abbilden lassen. Die Silberkörnchen liegen in den Wandungen der Gefässschlingen der Glomeruli, aber nie im Epithel. Viel seltener ist die Wandung der Harnkanälchen, und zwar der bindegewebige Teil, von der Schwärzung befallen. Bei Frommann finden sich auch Bilder (aber sehr unvollkommene) der gestreckten Harnkanälchen in der Nähe der Papille im Längsschnitt und Querschnitt, welche zeigen sollen, dass die Membrana propria geschwärzt ist durch Auf- oder Einlagerung schwarzer Körnchen. Unsere Fig. 47 zeigt den schwarzen Belag der Gefässschlingen eines Nierenglomerulus, dessen Peripherie durch Aetzkali aufgehellt ist. Auch diese Abbildung entspricht den modernen Anforderungen nicht mehr; ich verweise zur Ergänzung derselben auf die gute Mikrophotographie Jahns, welche die Lage der Silberkörnchen bei stärkster Vergrösserung zeigt. Ich habe bei Gerschun unter anderem eine Niere ab-

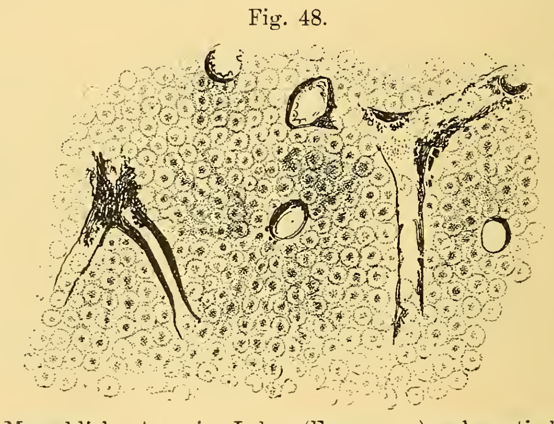
bilden lassen, die so enorme Silbermengen enthält, dass jeder Glomerulus lediglich einen runden, intensiv schwarzen Fleck vorstellt. Diese Darstellung ist nicht etwa übertrieben, sondern entspricht aufs genaueste der Wirklichkeit. In der Leber findet sich wie in der Niere das Silberpigment nie in den Epithelzellen, sondern im Bindegewebe um die Gefässe, in der Wandung der Gefässe und den Gallengängen, sowie in den Kupferschen Zellen. Ich habe durch Gerschun ein Bild eines solchen Schnittes bei starker Vergrösserung wiedergeben lassen. Die Frommannsche Leber ist in Fig. 48, ebenfalls recht unvollkommen, wiedergegeben. Man sieht die Läppchen mit querdurchschnittenen geschwärzten Centralvenen und längsgeschnittenen, ebenfalls stark geschwärzten Pfortaderästen. (Um Raum zu sparen, sind dieselben von Frommann etwas mehr einander genähert, als der Wirklichkeit entspricht.) Die Trockensubstanz der Leber dieses Menschen enthielt 0,47‰ Silber und die Niere 0,61‰. In dem Falle von Jahn enthielt die frische Leber 0,18‰ und die Niere 0,3‰ Ag. Aber auch die verschiedensten anderen Organe, wie

Fig. 47.



Menschliche Argyrie; Glomeruli der Niere (Frommann). Aufhellung der Peripherie durch Zusatz von Kalilauge.

Fig. 48.



Menschliche Argyrie; Leber (Frommann), schematisch.

Knochenmark, Plexus chorioidei, Dura mater, Solarganglion, Thyreoidea, Ovarien, Hoden, Vagina, Harnröhre, Kehlkopf, Trachea, Endokard, Aorta etc. können mit von der Schwärzung befallen sein. Das Pigment ist in allen Organen körnig. Bei Zusatz von Cyankalium oder von konzentrierter Salpetersäure löst es sich auf. Die dadurch keineswegs immer unsichtbar, stets aber farblos gemachten Körnchen werden bei Behandlung des Schnittes mit Schwefelammonium sofort wieder geschwärzt. In den Nierenglomerulis tritt nach Entfernung des Silbers die hyaline Bindegewebsmembran der befallenen Schlingen glashell wieder zu Tage. An den Zweigen der Pfortader und der Lebervenen kann die Muscularis degeneriert sein. Vielleicht kommt Aehnliches auch an der Muscularis der Nierengefässe vor. Von v. Kahlden ist ein Fall beschrieben, wo sich bei einem Mädchen nach Einnahme von Argentum nitricum eine wirkliche Nephritis entwickelte. Vielleicht ist Albuminurie doch häufiger bei Argyrie, als man bisher weiss.

Die Gewebeargyrie, Argyria localis disseminata, wurde

von G. Lewin und von Blaschko fast gleichzeitig beschrieben. Sie betrifft Arbeiter in Silberwarenfabriken, welche das Silber entweder auf der Drehbank bearbeiten oder es feilen, sägen, löten, bohren, ciselieren. Die Ag-Pigmentation betrifft Stellen der Hände und Arme, namentlich der Rückenflächen der Hände, seltener auch das Gesicht. Sie bildet graue oder schwärzlichblaue Flecke vom Umfange eines Hanfkornes. Sie sind, wie ich einem zusammenfassenden Berichte von Behrend entnehme, anfangs blasser, später dunkler und bleiben dann fürs ganze Leben unverändert. Sie entwickeln sich um feine in die Haut eingedrungene Splitterchen, indem diese langsam gelöst, in die Umgebung geschafft und hier wieder körnig ausgefällt werden. Man findet dann das elastische Fasernetz des Korium, sowie die Peripherie der Papillen mit sehr kleinen dunklen Körnchen besetzt. Dass wirklich metallisches Silber vom Organismus aufgelöst werden kann, dafür dient als klassischer Zeuge ein Magenfistelhund von Cl. Bernard, der jahrelang eine silberne Magenkanüle trug und nach seinem Ableben eine starke Abnutzung der Kanüle und dafür Argyrie der Bauchorgane zeigte. Als zweiter Zeuge dient ein in Dorpat beobachteter tracheotomierter Blödsinniger, dessen silberne Trachealkanüle nie zum Putzen herausgenommen worden war und von der schliesslich nur noch papierdünne, vielfach durchfressene Reste übrig waren.

Nachw. Bei der Zerstörung der Organe nach Fresenius-Babo bleibt nach gehörigem Verdünnen mit Wasser Chlorsilber zum Teil ungelöst oder es wird erst durch den Akt des Verdünnens unlöslich. In konz. ClH, sowie in konz. Lösung von ClNa ist es teilweise löslich. Ein Teil des Ag kann daher mit ins Filtrat gegangen sein und wird erst beim Behandeln mit Schwefelwasserstoff niedergeschlagen. Das Chlorsilber wird, falls es reichlich vorhanden ist, meist durch starkes Erhitzen mit Soda und Kohle zu Ag reduziert; es kann auch durch Kochen mit Kali und Traubenzucker reduziert und durch Salpetersäure zu Nitrat gelöst werden. Auch das Schwefelsilber wird von Salpetersäure in Nitrat umgewandelt. Als Reaktionen der Silbersalze dienen die folgenden: 1. Wie schon erwähnt, liefert Schmelzen mit Soda auf Kohle metallisches Ag. 2. Salzsäure und lösliche Chloride liefern einen weissen käsigen Niederschlag von Chlorsilber, der am Licht rasch dunkelt und der in Säuren unlöslich ist, aber sich frisch gut in Ammoniak und in Cyankalium löst. 3. In Ammoniak sind auch alle anderen Silbersalze mit Ausnahme des Jodids und Sulfids leicht löslich. 4. Schwefelwasserstoff fällt aus den Lösungen der Salze schwarzes Ag_2S, welches in Salpetersäure sowie in Cyankalium löslich ist. 5. Kali- und Natronlauge fällt braunes Silberoxyd, welches in NH_3 sich wieder löst. 6. Zink, Eisen, Kupfer, Quecksilber fällen aus Silbersalzlösungen fein verteiltes schwarzes Silber. 7. Jodkalium fällt gelbes Jodsilber. 8. Kaliumchromat fällt rotes Silberchromat. 9. Kaliumdichromat fällt braunes Silberdichromat. 10. Ferrocyankalium giebt eine weisse Fällung von Ferrocyansilber. 11. Ferricyankalium fällt braunrotes Ferricyansilber. — Zur quantitativen Bestimmung dient die Fällung als Chlorsilber nach vorheriger Erhitzung im Tiegel bis zum beginnenden Schmelzen. Bei Silberbestimmungen in organischen Salzen kann man durch Glühen erst Silberkarbonat und dann metallisches Silber darstellen und dieses wägen. Massanalytisch wird das Silber mittels Rhodanammonium bestimmt. Der mikrochemische Nachw. in Schnitten hat zunächst die Löslichkeit in Salpetersäure festzustellen. Dann wird der Schnitt mit Wasser ausgewaschen und mit Schwefelwasserstoffwasser übergossen, wobei die Schwarzfärbung meist wieder erscheint. Ein zweiter Schnitt wird in Cyankaliumlösung gelegt, wobei ebenfalls Entfärbung eintritt. Meinem Schüler Schmelzer gelang es auch, wasserfreie Schnitte mittels trockenem Chlorgas zu entfärben, denn es bildet sich farbloses Chlorsilber. Mit solchen farblosen Chlorsilberschnitten lassen sich noch folgende Reaktionen anstellen: Jodkalium bildet gelbes Jodsilber; Wasserstoffsuperoxyd,

Schwefelwasserstoff und Schwefelammon färben schwarz. Die gelbe Farbe des Jodsilbers sieht man erst bei verdunkeltem Spiegel deutlich.

Lit. Eine Aufzählung weiterer und namentlich älterer Werke siehe bei H. Köhler, Physiol. Therapeutik (Göttingen 1876), p. 912, sowie bei Gust. Behrend, Eulenb. Realenc. Bd. 2, 1894, p. 160; endlich auch bei L. Lewin, Nebenwirk. II. Aufl., p. 740. Ich nenne nur folgende: E. Junge, Arch. f. Ophthalmol. Bd. 5, 1859, p. 197 (Arg. der Augen). — C. Frommann, Virch. Arch. Bd. 17, 1859, p. 135. — Eric Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Diss. Dorpat 1860 (Silber geht über). — Bogoslowsky, Virch. Arch. Bd. 46, 1869, p. 409. — Huet, Journ. de l'Anat. et de la Phys. T. 9, 1873, p. 408. — B. Riemer, Arch. d. Heilkunde Bd. 16, 1875, p. 296 u. Bd. 17, 1876, p. 330. — Jos. Jacobi, Arch. exp. P. Bd. 8, 1878, p. 198. — A. Weichselbaum, Allg. Wiener med. Ztg. 1878, Nr. 15—16. — Lassar, Med. Cbl. 1878, p. 954. — J. Neumann, Allg. Wiener med. Ztg. 1878, Nr. 10; Wiener m. Jb. 1887, p. 369; Lehrb. d. Hautkrankheiten (Wien 1880), p. 393. — A. v. Rozsahegzi, Arch. f. exp. P. Bd. 9, 1878, p. 289. — F. v. Recklinghausen, Handb. d. allgem. Pathol. (Stuttgart 1883), p. 173. — P. Dittrich, Prager med. W. Jg. 9, 1884, p. 450. — O. Loew, Pflüg. Arch. Bd. 34, 1884, p. 601; Bd. 35, 1885, p. 10. — W. v. Tschisch, Virch. Arch. Bd. 100, 1885, p. 147. — Eulenburg, Verhdl. des ersten Kongresses f. innere Med. zu Wiesbaden, p. 137; ref. in Schm. Jg. Bd. 198, p. 201. — Stan. Krysiński, Ueber den heutigen Stand der Argyriefrage. Inaug.-Diss. Dorpat 1886; Gaz. lekarska 1886, Nr. 41. — G. Lewin, B. kl. W. 1886, Nr. 26, p. 417 (Gewerbeargyrie, mit Abb.). — A. Blaschko, Mh. f. prakt. Dermat. Bd. 5, 1886, p. 197; Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 27, p. 651 (Gewerbeargyrie). — Grünfeld, Prager m. W. 1887, Nr. 46, p. 391 (Argyrie der Urethra). — J. Baron, Brit. med. Journ. 1887, 22 oct., p. 881. — Schallenberger, Americ. med. News 1887, 9 april, p. 417. — Walters, Brit. med. Journ. 1887, 3 dec., p. 1209. — Onodi, Mschr. f. Ohrenheilk. 23, 1889, p. 77. — J. Szupak, Exp. Unters. über Pneumothorax (und die Wirkungen des Höllensteins). Inaug.-Diss. Dorpat 1891. — Al. Samojloff, Dorp. Arb. Bd. 9, 1892. — C. Gähtgens, Ueber die Wirkungen des Silbers auf die Atmung und den Kreislauf. Univ.-Programm Giessen 1890, mit 9 Kurventafeln. — Cohnstein, Arch. exp. P. Bd. 30, 1892, p. 429. — E. Harnack, B. kl. W. 1893, Nr. 47, p. 1137. — Olshausen, D. m. W. 1893, Nr. 47, p. 1206. — R. Kobert, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 25, 1893, p. 773. — A. Fischel, Zur Lehre von der Wirk. des Silbernitrats auf die Elemente des Nervensystems. Diss. Bonn 1893 (mit farbiger Tafel). — Marc Gerschun, Dorp. Arb. 10, 1894, p. 154 (mit farbigen Tafeln, auf Argyrie der Menschen u. Tiere bezüglich). — C. v. Kahlden, Zieglers Beiträge Bd. 15, 1894, p. 611 (die Abscheidung des Ag in der Niere soll bei Mensch und Kan. in der Marksubstanz der Niere stattfinden). — Jahn, Ebenda Bd. 16, 1894, p. 218 (mit photogr. Tafel). — Tweedy, Dublin med. Journ. 1895, july, p. 21. — Crusius, Ueber Argyrie. Diss. München 1895. — L. Schubert, Z. f. Heilk. Bd. 16, 1896, p. 341 (Argyrie der Glasperlenversilberer). — Maza, XV. ital. Ophthalmologenkongress 1898 (Arg. nach Färben der Haare). — Menzel, W. kl. W. 1899, Nr. 20 (Sucht nach Pinselungen mit Arg. nitric.). — K. Stoeckl & L. Vanino, Z. f. physik. Ch. Bd. 30, 1899, p. 98 (kolloidale Metalle bilden nur Pseudolösungen). — Friedr. Moslener, Ueber Argyrie. Diss. Kiel 1899 (ein Fall aus dem Jahre 1852; Bestätigung der Befunde Riemers). — Kunz-Krause & E. Lange, Ther. Mh. 1900, p. 535 (Verteilung des kolloiden Ag im Körper). — Hoppe, Arch. f. Ophthalm. Bd. 52, 1900, p. 660 (Arg. der Augen). — B. Credé, XXV. Chirurgenkongress, Vortr. vom 28. Mai 1896 (Silber u. Silbersalze als Antiseptica in chirurg. u. bakt. Beziehung). — Derselbe, Die Heilk. 1901, p. 415 u. Med. Woche 1901, Nr. 21 u. 22 (Silber in der inneren Med. u. in der Gynäkol.). — Max Edel, Allg. Z. f. Psych. Bd. 58, 1901, p. 512. — C. v. Paal, Chem. Ber. 1902, p. 2204 u. 2224 (kolloidales Ag). — Ernst Cohn, Bakt. Cbl. Bd. 32, 1902, p. 804. — Alfr. Bode, Ein Beitr. zur exp. Erforschung der Wirk. einiger Silberpräparate, besonders des kolloidalen Silbers. Diss. Rostock 1902. — Herm. Marx, Virch. Arch. Bd. 175, 1904, p. 46 (Aetzkeratitis).

Abb. Behrend & Trüstedt, Monographische Darstellung der nicht syphilitischen Hautkrankheiten (Leipzig 1839), Taf. 27, Fig. 12. — Froriep, Atlas der Hautkrankheiten (Weimar 1830—39), Taf. 12, Fig. 6. — Hebra, Atlas der Hautkrankheiten, p. 62 (weibliche Person mit intensiver blaugrauer Verfärbung des Gesichtes und mit Silbersaum des Zahnfleisches). — Rayer, Traité des malad. de

la peau, Atlas, pl. 22, Fig. 14. — Alb. Thierfelder, Atlas der pathol. Histologie (Leipzig 1881), Taf. 42, Fig. 4. Weitere Figuren in den schon oben aufgezählten Arbeiten.

Anhang. Die Gruppe des Goldes im Sinne der Chemie umfasst zwar das Silber nicht mit. Trotzdem scheint es mir für ärztliche Zwecke rationell, die beiden wichtigsten Vertreter der Goldgruppe, d. h. das Gold und das Platin, hier anhangsweise mit abzuhandeln.

1. Das **Gold** als solches ist schon im Altertum wie noch heute z. B. zum Füllen hohler Zähne verwendet worden. In den Danziger Goldtropfen schwimmt es als Blattgold in feiner Verteilung und wird mit getrunken. In Gestalt echtvergoldeter Pillen wird z. B. in Petersburg und Moskau ebenfalls metallisches Gold nicht selten in den Verdauungskanal von Menschen wochenlang eingeführt. Trotzdem weiss man über irgend welche Giftwirkungen des metallischen Goldes nichts und kann vielleicht annehmen, dass es unresorbiert mit dem Kot den Darmkanal verlässt. In dem mit Aether-Alkohol extrahierten und dann getrockneten Kote solcher Menschen lässt es sich leicht nachweisen, da man es dem Kotpulver z. B. durch Cyankaliumlösung selbst ohne Veraschung entziehen kann. Auch nach intravenöser Einführung von Au-Salzen bei Hunden gelang mir der Nachweis von Au im Kot. Analog dem kolloidalen Silber und Quecksilber giebt es auch ein kolloidales Gold, welches z. B. im sogen. Cassiusschen Goldpurpur enthalten ist, mit welchem jedoch bisher keine Versuche an Tieren oder Menschen gemacht zu sein scheinen. Es giebt Auro- und Auriverbindungen. Gewisse Aetzwirkungen besitzen beide. Medizinisches Interesse hat vor allem das Auronatrium chloratum der Apotheke. Es ist ein Gemisch von 38—39 % Kochsalz mit Natriumgoldchlorid, $NaAuCl_4$, d. h. mit dem Natriumsalz der Aurichlorwasserstoffsäure, $HAuCl_4$, welches die Photographen häufig verwenden. Das Präparat der Apotheke enthält häufig als Verunreinigung freie Salzsäure, was man bei Benutzung zu Tierversuchen berücksichtigen muss. Obwohl die moderne Pharmakologie die Verwendung dieses Präparates und des Goldes überhaupt zu therapeutischen Zwecken verwirft, finden sich doch noch in den Publikationen des neuen Jahrhunderts wieder Empfehlungen desselben gegen Hautkrankheiten, Syphilis, Phthise, Ataxie, Melancholie, Neurasthenie, sexuelle Schwäche, Rheumatismus, Ischias, Neuralgien, Trunksucht und nötigen mich, das Gold mit zu erwähnen. Weniger häufig ist zu gleichen Zwecken auch das Aurum cyanatum, AuCN, und das Aurum tribromatum, $AuBr_3$, empfohlen worden. Calmette empfiehlt Goldchlorid als spezifisches Antidot gegen Brillenschlangengift. Tierversuche mit Goldsalzen liegen von Aronowitsch und von meinem Schüler Schultz vor. Während ersterer das Auronatriumchlorat relativ giftig fand, konnte Schultz diese Angabe nur für das nicht neutralisierte Präparat bestätigen, obwohl nicht nur innerliche, sondern auch subkutane und intravenöse Einverleibung bei verschiedenen Tierarten angewandt wurde. Bei letzterer Art der Vergiftung kam es zu Erweiterung der Blutgefässe und daher zum Sinken des Blutdruckes; jedoch glich sich diese Störung rasch wieder aus. Im übrigen wurde bei mässigen Dosen nur Erbrechen und hochgradige Abmagerung der Tiere wahrgenommen. Uebergrosse Dosen machen centrale Lähmung.

Die Untersuchung der anatomischen Veränderungen der Organe ist noch nicht abgeschlossen. Bei Einnahme per os hat man an Patienten gelegentlich Braunfärbung durch Goldabscheidung auf der Schleimhaut des Mundes wahrgenommen. Was sonst in der Litteratur von Angaben über toxische Symptome nach Anwendung der Goldsalze bei Menschen vorliegt, muss mit grosser Vorsicht aufgenommen werden, soweit es nicht durch die Lokalwirkung der ätzenden Präparate erklärlich ist. Auch die Angabe Dragendorffs, dass das Gold rasch in den Harn übergehe, vermag ich nicht zu bestätigen.

Lit. S. Aronowitsch, Beitr. z. phys. Wirk. des Goldes. Diss. Würzburg 1881, 29 pp. — Herm. Schultz, Ueber Gold und Platin; pharmak. Studien. Diss. Dorpat 1892. Hier auch die ältere Lit. — W. H. Walling, Philad. Rep. 1895, 26 jan., p. 121 (Empfehlung des Goldes bei vielen Krankheiten). — A. Calmette, Annales de l'Inst. Pasteur 1892, p. 160.

2. Das **Platin** interessiert uns vornehmlich in Gestalt des käuflichen sogen. Platinchlorides, weil fast nur dieses medizinisch und chemisch verwendet wird. Es wird durch Auflösen von Platin in Königswasser hergestellt und besteht aus Platinichlorwasserstoffsäure, $H_2PtCl_6 + 6H_2O$. Schon seiner Säurenatur gemäss wirkt es, lokal appliziert, stark ätzend. So erklärt es sich, dass Höfer durch Auftragung desselben auf die Haut Rötung und Exantheme hervorrufen konnte, und dass es beim Einnehmen Speichelfluss, Uebelkeit, Erbrechen, Koliken und blutige Stühle verursachte. In neutralisierter Form wurde das Präparat von Kebler und von meinem Schüler Schultz an Tieren geprüft. Dabei ergab sich qualitativ eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Goldchloridchlornatrium. Beide Metalle rufen sowohl bei intravenöser als auch bei subkutaner Verabfolgung Blutdruckerniedrigung, Brechdurchfall (an Warmblütern) und Lähmung (an Warm- und Kaltblütern) hervor; quantitativ aber fand Schultz das Platin 15—20mal giftiger als das Gold. Die bei ersterem bis zu hämorrhagischer Gastroenteritis sich steigernde Reizung des Magendarmkanals findet zum Teil ihre Erklärung darin, dass auch das Platin vom Blute aus in den Intestinaltraktus abgeschieden wird. In der Galle vermochte Wichert es nicht nachzuweiseu. Die lähmende Wirkung auf Frösche hat verschiedene Ursachen, da sowohl die peripheren Nerven als das Rückenmark als auch die Muskulatur in ihrer Erregung herabgesetzt werden. Bei Eskulenten können Reizerscheinungen vor der Lähmung auftreten.

Lit. Eric Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Diss. Dorpat 1860. — Kebler, Arch. exp. P. Bd. 9, 1878, p. 137. — Herm. Schultz, siehe oben (bei ihm auch die ältere Lit.).

4. Blei und seine Präparate.

Vork. Das Blei findet sich sehr selten gediegen. So wurde ein ausnahmsweise grosser Klumpen von fast 100 Pfund 1895 in Missouri gefunden. Für gewöhnlich muss es hüttenmännisch aus seinen Erzen gewonnen werden. Die Produktion und der Verbrauch von Blei hat in den letzten Jahrzehnten ganz ungemein zugenommen und damit natürlich auch die Möglichkeit der Entstehung von Blei-

intoxikationen. Weitaus das meiste Blei wird aus dem Bleiglanz, PbS, gewonnen; Weissbleierz, $PbCO_3$, Gelbbleierz, $PbMoO_4$, Grünbleierz, $Pb_3(PO_4)_2$, und Rotbleierz, $PbCrO_4$, kommen dagegen kaum in Betracht. Die Verarbeitung der Erze besteht in Rösten und Erhitzen mit Kohle zum Zweck der Reduktion und Gewinnung von metallischem Blei. Solche Bleibergwerke finden sich in Deutschland namentlich in Freiberg (Sachsen), im Ober- und Unterharz, in Oberschlesien (Tarnowitz), in den Bezirken Aachen und Köln, in Hannover, Westfalen, Nassau, Böhmen, Kärnten. Die Bleiproduktion aller Erdteile zusammengenommen betrug im Jahre 1898 nicht weniger als 770000 Tonnen. Von allen Ländern Europas steht Deutschland mit einer Jahresproduktion von über 130000 Tonnen Pb an der Spitze; dann folgen Spanien, Grossbritannien, Italien, Oesterreich-Ungarn, Belgien etc. Die Vereinigten Staaten von Nordamerika produzierten schon im vorigen Jahrzehnt jährlich über 170000 Tonnen, während sie früher fast alles Blei aus Europa beziehen mussten. Die Bleivergiftung ist eine der häufigsten und wichtigsten, namentlich die chronische. Wir werden die wichtigsten Aetiologien erst bei der letzteren aufzuzählen haben.

a) Akute Vergiftung, Saturnismus acutus.

Aet. Das Blei tritt teils zweiwertig (Plumboverbindungen), teils vierwertig (Plumbiverbindungen) auf. Beide können gelegentlich zu ak. Verg. Veranlassung geben. Die wenigen Präparate, welche etwas häufiger dazu geführt haben, sind Bleioxyd, Bleizucker und Bleiessig. Das Bleioxyd, Plumbooxyd, PbO, entsteht als Nebenprodukt beim Erhitzen bleihaltiger Erze, die z. B. auf Silber verarbeitet werden; es entsteht auch beim Erhitzen des Karbonats und des Nitrats. Falls dabei Schmelzung vermieden wird, bildet es ein gelbes amorphes Pulver und wird als Massikot bezeichnet. Das als Bleiglätte bezeichnete Bleioxyd bildet geschmolzen beim raschen Erkalten ein hellgelbes Pulver, die Silberglätte, und beim langsamen Erkalten ein rotgelbes Pulver, die Goldglätte. Die Apotheke führt die feinzerriebene Bleiglätte als Lithargyrum. Die Bleiglätte ist seit geraumer Zeit als Abortivum im Gebrauch und führt dabei sowohl zu ak. als zu chron. Verg. In Mecklenburg z. B. wird sie zu diesem Behufe in Mengen bis zu einem Löffel mehrmals genommen. Der gewünschte Erfolg kann schon nach sehr viel kleineren Dosen eintreten. Einer Zusammenstellung von Schwarzwäller zufolge war unter 300 Abortfällen 18mal Bleisaum zu konstatieren. Auch unbeabsichtigte Frühgeburten sind durch Bleivergiftung schon oft zu stande gekommen, und zwar auch in Deutschland. Ausser der Bleiglätte ist einigemal, aber nicht bei uns, sondern in England, auch das durch Kochen von Bleioxyd mit Fetten entstehende Bleipflaster, Emplastrum plumbi, zu abortiven Zwecken verwendet worden. Der Bleizucker, Plumboacetat, $Pb(C_2H_3O_2)_2 + 3H_2O$, früher Saccharum Saturni genannt und jetzt in der Apotheke als Plumbum aceticum bezeichnet, ist das einzige zu innerlichem Gebrauche in allen Ländern offizinelle Präparat. Es bildet weisse wasserlösliche Krystalle. Löst man in Bleizuckerlösung noch Bleioxyd, so entsteht der fälschlich sogen. Bleiessig, Acetum

Saturni der früheren Pharmakopöen, der natürlich nicht sauer, sondern alkalisch reagiert. Die jetzigen Arzneibücher nennen ihn Liquor Plumbi subacetici oder Plumbum aceticum basicum solutum. Durch irrtümliches oder absichtliches Trinken desselben, sowie durch Einnehmen zu grosser Dosen von Bleizucker sind mehrmals schwere akute Vergiftungen zu stande gekommen. Pilsky beobachtete sogar eine letal verlaufende Vergiftung infolge wiederholter Spülung der Vagina mit Bleiessigwasser (schriftliche Mitteilung). Die 50fache Verdünnung des Bleiessigs, welche als Aqua Plumbi, sowie als Goulardsches Wasser (alkoholhaltig) ein beliebtes äusserliches Volksmittel ist, ist ebenfalls noch giftig, veranlasst aber meist nur chronische Verg.

Stat. Wie selten akute Bleivergiftungen sind, geht daraus hervor, dass nach Zinn in Berlin in den medizinischen Kliniken auf 200 Fälle von chronischer Bleiverg. erst ein einziger akuter kommt.

Sympt. Sie beginnen oft erst nach einigen Stunden und erreichen gewöhnlich nicht die Heftigkeit wie bei anderen Metallsalzen. Es sind Speichelfluss, Metallgeschmack, Brennen, Würgen, Erbrechen, weissgraue Verfärbung des Mundes und Schlundes; ebenso kann auch das Erbrochene aussehen (Bleialbuminat oder Chlorblei); Magenkrampf, Kolik, Verstopfung, aber auch blutiger Durchfall. Die Haut bedeckt sich mit Schweiss; anhaltendes Ameisenkriechen tritt auf. Die Herzthätigkeit ist abgeschwächt und sehr verlangsamt. Dazu kommt Schwindel, Mattigkeit, Kopfschmerz, Anästhesie, Stupor, Bewusstlosigkeit, Lähmung der Extremitäten, aber nichtsdestoweniger Tod unter Konvulsionen nach 1—2 Tagen oder Ausgang in chron. Verg. Das Aussehen des Mundes pflegt sich spätestens bis zum 2. Tage zu ändern, indem der weissliche Farbenton der Schleimhaut in einen braunschwarzen übergeht. Auch die Stühle nehmen sehr rasch die schwarze Farbe des Schwefelbleies an. Spätestens am 3. Tage tritt unter den Krankheitserscheinungen die sogen. Bleikolik, welche uns bei der chron. Verg. nochmals beschäftigen wird, sehr deutlich hervor. Sie besteht in Anfällen von furchtbar heftigen Bauchschmerzen, bei denen der Leib kahnförmig ist und sich sehr hart anfühlt, da alle Därme krampfhaft zusammengezogen sind. Der Puls ist dabei sehr hart, gespannt und nicht selten auffallend verlangsamt, der Blutdruck erhöht. Druck auf den Leib mindert den Schmerz, statt ihn, wie man denken sollte, zu vermehren. — Bei einem Säufer, welcher Bleiessig getrunken hatte, erfolgte der Tod am 3. Tage. Bei einer von Crooke beobachteten jungen Frau, welche wochenlang reichliche Mengen von Pillen aus Diachylonpflaster eingenommen hatte, erfolgte Abort, aber gleichzeitig schwere Verg. Ausser Bleikolik bekam sie schwere maniakalische Erscheinungen, die bald in ein von heftigen Konvulsionen unterbrochenes Koma übergingen. Die Sehfähigkeit erlosch völlig und die Optikuspapille zeigte sich beiderseits trüb geschwollen. Der Harn enthielt Eiweiss, weisse und vereinzelte rote Blutkörperchen, hyaline und zellige Cylinder. Unter starkem Fieber erfolgte der Tod im Kollaps. In anderen von Crooke beobachteten Fällen wurde teils durch absichtliches Einnehmen von Bleipräparaten, teils durch unabsichtliche Bleiverg. Ausstossung der Leibesfrucht ohne Lebensgefahr der Mütter

herbeigeführt. Einem Berichte von Gill zufolge wurde einer 60jährigen Frau, die 15 g Bleizucker eingenommen hatte, warmes Salzwasser gereicht, bis Erbrechen und Stuhlgang eintrat. Trotzdem erfolgte anfangs Kollaps, später nervöse Reizbarkeit und Rückenschmerzen. Aber auch diese Erscheinungen liessen sich völlig wieder beseitigen. In einem von Zinn beschriebenen Falle nahm eine 33jährige Frau 15 g Bleiglätte ein, bekam nach 6 Stunden Erbrechen, 3 Wochen lang Kolikanfälle, Obstipation, Bleisaum am Zahnfleisch und entleerte in den ersten 25 Tagen bleihaltigen Harn. In der 6. Woche abortierte sie und bekam dann nochmals Koliken und Erbrechen. Erst nach 10 Wochen erfolgte Heilung. Bei Haustieren trat nach Schmidt in Aachen ak. Bleiverg. auf, wenn z. B. statt Glaubersalz irrtümlich Bleizucker gegeben worden war. Als besonders häufige Sympt. führt dieser Autor an: Störungen der Sensibilität, wackeliges Stehen, Drängen nach vorwärts, starke Salivation, periodenweis schnelle Kaubewegungen, Schlingbeschwerden, Brüllen, auffallend rascher Verfall der Körperfülle, seltene Darmdejektionen von schwarzer Farbe, zuweilen diarrhoisch, schliesslich Konvulsionen und Tod nach einer Krankheitsdauer von 3—8 Tagen. Einzelne Tiere erholen sich anscheinend, erliegen aber dann später der chronischen Form derselben Vergiftung. Bei Tieren, welche absichtlich akut vergiftet wurden, fehlten ebenfalls die nervösen Reizungen, oft geradezu als epileptische Krämpfe sich aussprechend und mehrfach wiederkehrend, nicht. Die Symptome, welche an Tieren nach ak. Verg. mit den oben genannten Präparaten beobachtet worden sind, weichen also vom oben gezeichneten Bilde der Verg. bei Menschen insofern wesentlich ab, als bei einigen centrale Reizungserscheinungen wie Tobsuchtsanfälle, Epilepsie, Zittern, Zuckungen und Kaukrämpfe zum typischen Bilde gehören und nicht etwa nur ausnahmsweise oder nur agonal auftreten. Abort ist auch bei Tieren häufig beobachtet. Bei Tieren mit eröffneter Bauchhöhle findet man den Darm im Zustand der stärksten Kontraktion, die aber durch Atropin sofort aufgehoben werden kann. Die von der modernen Pharmakologie gestellte Aufgabe, ak. Verg. durch nicht ätzende Präparate vom subkutanen Gewebe oder vom Blute aus herbeizuführen, hat zuerst Harnack gelöst. Er benutzte das Bleitriäthyl. Natürlich muss man die der Aethylkomponente zukommenden narkotischen Wirkungen vom Vergiftungsbilde in Abrechnung bringen. Später hat Mosse dasselbe Präparat benutzt und an 10 Kaninchen damit namentlich Bleikolik erzielt. Coen erzeugte ak. Verg. von Kaninchen und Meerschweinchen mittels Einspritzen von Alaninblei. Ich selbst benutzte teils Thiopyrinblei, teils Kaseinblei.

Die **let. Dos.** für den gesunden, ungeschwächten Erwachsenen ist für Bleizucker grösser als 50 g, für Bleiessig grösser als 20 g, für Bleiweiss grösser als 25 g. Für Schweine und Hunde giebt Fröhner als let. Dosis des Bleizuckers 10—25 g, für Pferde 500—750 g an. Bei geschwächten Patienten können selbstverständlich schon kleinere Dosen den Tod herbeiführen, namentlich falls nicht sofort Erbrechen eintritt.

Ther. Man entleere sofort den Magen, gebe mehrere Tage lang dünne Schwefelsäurelimonade oder wasche den Magen mit 1%iger Lösung von Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat aus, da auch

diese beiden Salze alle löslichen Bleiverbindungen in das schwer lösliche Bleisulfat umwandeln und ausserdem noch abführend wirken. Auch hohe Einläufe erwärmter Lösungen dieser Salze sind von Nutzen. Falls man diese Salze nicht zur Hand hat, giebt man innerlich Kaffee oder Thee, da die Gerbsäuren dieser beiden Genussmittel gerade mit Bleisalzen eine recht vollkommene Fällung geben. Die gewöhnlichen Mittel gegen Bleikolik sollen bei der chron. Verg. S. 364 mit besprochen werden. Die Darreichung von Natriummonosulfid innerlich in Dosen von 0,5 ist von Peyron empfohlen worden und läuft darauf hinaus, Schwefelblei im Darmkanal zu bilden; doch nimmt sich das Mittel sehr schlecht ein und belästigt den Magen erheblich. Auch der Empfehlung der äusserlichen Anwendung von schwefelbleibildenden Mitteln (Akremnin) bei Bleibeschmutzung der Haut vermag ich nicht beizutreten. — Die Darreichung von Jodkalium innerlich kommt für alle Formen der subakuten und chronischen Verg. in Betracht und wird unten noch mehrfach besprochen werden.

Sekt. Bleisaum des Zahnfleisches oder grauschwarze Verfärbung ausgedehnterer Partien des Mundes. In der Speiseröhre meist nur unbedeutende Veränderungen. Im Magen lederartige Konsistenz der Schleimhaut oder geringe Gastritis corrosiva mit Geschwürbildung. Im Darm namentlich nach unten zu Dunkel-, ja Schwarzfärbung des Inhaltes, wofern noch Blei anwesend ist. Falls Leichenfäulnis besteht, kann Magen- und Darmschleimhaut durchweg schwärzlich aussehen infolge von Schwefelbleibildung. Nach Schmidt kann bei per os vergifteten Haustieren der Befund recht uncharakteristisch sein. Am häufigsten noch fand er Schwellung der Schleimhaut im vierten Magen und im Dickdarm, Hyperämie der Leber, stärkere Füllung der Blutgefässe der Hirnhäute und des Gehirns. Auch Ansammlung seröser Flüssigkeit unter den Gehirn- und Rückenmarkshäuten wurde bei Tieren gefunden. In dem oben erwähnten Falle von Crooke ergab die Sekt. der Patientin Gastroenteritis, Milzschwellung, sowie einige weitere Befunde, welche aber mehr der chron. Verg. zukommen. Bei den mit Alaninblei akut vergifteten Kaninchen und Meerschweinchen fand Coen Herde entzündlicher Infiltrate in der Leber, den Nieren und Lungen, sowie trübe Schwellung und Vakuolisierung in den Epithelien der Leber, der Nieren, des Magens, Darmes, Pankreas und der Nebennieren.

b) Chronische Vergiftung (Saturnismus chronicus).

Aet. Dass sämtliche in den Bleihüttenwerken arbeitende Menschen und Tiere der Gefahr des chron. Saturnismus ausgesetzt sind, ist selbstverständlich. Aber auch die Umgebung solcher Hüttenwerke und die vorbeifliessenden Gewässer werden verunreinigt. Berüchtigt in dieser Beziehung sind die Hütten des Ober- und Unterharz, die in Oberschlesien, dem Rheinland, die von Westfalen und von Freiberg, welche teils durch den sogen. Hüttenrauch und Flugstaub die gesamte Vegetation der Umgebung mit einer bleihaltigen Staubschicht überziehen, teils durch fortgewehten und fortgeschwemmten Pochsand,

Haldensand und durch abgefahrene Bleiasche nach Fröhner nicht nur unter den Haustieren, sondern unter der gesamten benachbarten Tierwelt Saturnismus veranlassen. Der Mensch nimmt an demselben teils direkt teil, teils indirekt, indem er die Milch und das Fleisch bleihaltiger Tiere und bleihaltige Pflanzen verzehrt. Dass die Milch von Kühen bleihaltig wird und dadurch bei Kindern Bleiverg. bedingen kann, wird berichtet, ist aber noch nicht durch das Experiment unzweifelhaft festgestellt. Dass Pflanzen nicht nur äusserlich als Verunreinigung in solchen Gegenden Blei enthalten, sondern in sich organisch aufnehmen können, haben, wie schon Bd. I, S. 18 u. 166 besprochen wurde, Hattensaur und Loos bewiesen. Von bleihaltigen Flüssen sind zu erwähnen die Innerste im Hildesheimschen, welche auf einer Strecke von 50—60 Kilometer Blei mit sich führt, sowie der Bleibach in der Rheinprovinz. Solche Gewässer überziehen namentlich nach Ueberschwemmungen die umliegende Niederung mit einer Schicht bleihaltigen Schlammes und Sandes und machen dadurch den Erdboden giftig. Wird ein derartiger bleihaltiger Sand z. B. zum Streuen in einer Reitbahn benutzt, so kann er bei Pferden und Menschen chron. Verg. bedingen.

Im Altertum hat das metallische Blei dadurch, dass man es zu Kesseln und Trinkgefässen verwendete, ausserordentlich oft zu Verg. geführt. In unserer Zeit meidet man Bleigeschirre, benutzt jedoch leider noch wie vor zwei Jahrtausenden bleierne Wasserröhren, die namentlich, falls das Wasser an freier Kohlensäure reich, an Bikarbonaten aber arm ist, und falls die Röhren zeitweise Luft enthalten, an das Wasser reichlich Blei abgeben und dadurch z. B. 1888 in Dessau und 1898 in Emden Massenvergiftungen veranlassten. Bleihaltige Metallgemische sind zwar als Material zu Apparaten für Getränke, zu Geschirr und Konservebüchsen überall verboten, aber dennoch im Auslande hier und da noch im Gebrauch (Warschauer Massenvergiftung 1890). Bleihaltige Lötmassen, welche zum Verschluss von Konservebüchsen und zum Löten von Geschirr verwandt werden, dürfen bei uns jetzt nicht mehr über 10% Blei enthalten. Solange dies Gesetz noch nicht existierte, kam es oft vor, dass Speisen in solchen Gefässen bleihaltig wurden und giftig wirkten. Ebenso darf bei uns das zum Verzinnen von Kesseln und Schüsseln benutzte Zinn nur noch 1% Blei enthalten, während es früher oft mehr davon enthielt und dadurch Vergiftungen veranlasste. Die Bleisoldaten unserer Kinder enthalten 60—98% Blei und dürfen daher ebensowenig als das 40% Blei enthaltende Puppenzinngeschirr mit Speisen in intime Berührung kommen oder in den Mund gesteckt werden, obwohl bis jetzt Berichte über dadurch entstandene Vergiftungen merkwürdigerweise noch nicht vorliegen. Der Gebrauch des schon S. 244 erwähnten Bleischrotes zum Reinigen von Wein-, Bier- und Milchflaschen ist trotz alles Redens der Pharmakologen und Hygieniker nicht aus den Haushaltungen zu beseitigen und hat schon mehrfach Schaden verursacht. Dicke Bleiplatten als Unterlage zum Zerschlagen von Zucker sind noch immer vereinzelt in Kaufläden anzutreffen und machen den Zucker giftig. Dünne Bleiplatten, auf der Haut getragen, wirkten ebenfalls schon giftig. Bleikämme sind namentlich bei sehr fettigem Haar nicht ungefährlich. Bleiklumpen zur Konservierung in den

Wein zu werfen, ist eine in Frankreich noch jetzt bei den Feldarbeitern nicht ganz ausgerottete uralte gefährliche Unsitte. Einpacken des Schnupftabaks oder Thees in Bleipapier hat schon mehrfach vergiftend gewirkt. Käse, welcher in bleihaltiges Stanniol gewickelt war, wirkte giftig. Bleihaltige Fasshähne machten Branntwein, Wein und Essig giftig. Bleigehalt des Zinküberzugs der Telegraphendrähte hat noch in letzter Zeit zu Intoxikationen der damit Hantierenden, Bleiüberzug der Nähseide zu Vergiftung der Nähterinnen geführt. Mit der Nahrung zufällig eingeführter Bleistaub hat zur Vergiftung namentlich von Tieren mehrfach Anlass gegeben, während in Wunden sitzende Bleikugeln oft relativ ungiftig sind. Bleigehalt der Lettern hat unendlich oft zu Saturnismus der Schriftgiesser und Schriftsetzer geführt, namentlich in staubigen, unreinlichen, schlechtventilierten Räumen und bei unreinlichen Arbeitern. Ausgiessen der Mühlsteine mit Blei macht das Mehl giftig. Es ist sogar ein Fall bekannt, wo das Ausgiessen statt mit metallischem Blei mit Bleizucker geschehen war und natürlich noch giftiger wirkte.

Von den für die chron. Verg. wichtigen Bleiverbindungen sind folgende zu nennen. Das schon genannte Bleioxyd ist in Wasser nur wenig, reichlich aber in Essig löslich. Mit Fetten giebt es Firnisse, Pflaster und Kitte. Es dient wie auch die gleich zu nennende Mennige zum Färben von Oblaten, Gummiwaren etc. und hat in jeder dieser Form schon zu Vergiftungen geführt, so von Kindern durch Gummispielsachen und von Erwachsenen, welche oft aus mit Hilfe solcher Gummiringe luftdicht geschlossenen Konservebüchsen assen. Töpfer und Steingutarbeiter verwenden die Bleiglätte zum Glasieren und erkranken dabei nicht nur selbst, sondern geben auch bei schlechter Ausführung der Glasur Anlass zu Erkrankungen derjenigen, welche solche Töpfe zum Kochen von Speisen benutzen. So wurden z. B. in Szarvas noch 1891—92 viele Fälle von Saturnismus konstatiert, welche lediglich durch zu starken Bleigehalt der dortigen Topfglasur zu stande gekommen waren. Pillaud beschrieb noch 1894 wieder 24 Fälle dieser Art. H. Fleck hat festgestellt, dass kochendem Essig gegenüber die Glasur mancher irdenen Geschirre ganz unlöslich ist, während die anderer Geschirre fortdauernd Blei an Essig abgiebt. Nach Lehmann scheint es darauf anzukommen, ob mehr basische oder mehr saure Bleialuminiumsilikate beim Glühen solcher Geschirre gebildet werden, da die basischen in Säuren leicht löslich, die sauren darin unlöslich sind. Das deutsche Reichsgesetz, betreffend den Verkehr mit blei- und zinkhaltigen Gegenständen vom 25. Juni 1887 bestimmt lakonisch, dass Trink- und Kochgeschirre nicht mit Email oder Glasur versehen sein dürfen, welche bei halbstündigem Kochen mit 4%iger Essigsäure an diese Blei abgeben. Leider sieht auch der beste Kenner den Geschirren nicht an, ob sie diesem Gesetze entsprechen oder nicht. In einem derartigen Topfe gekochte Preisselbeeren und Zwetschenmus verursachten schwere Vergiftung. — Jahrhunderte hindurch hat man endlich die Bleiglätte auch benutzt, um die Säure des Weins abzustumpfen und hat dadurch unsagbaren Schaden angerichtet (Kolik von Poitou).

Von den Bleifarben sei zunächst die Mennige, Pb_3O_4, Minium, auch rotes Bleioxyd oder Pariser Rot genannt, erwähnt. Sie wird ihrer schönen roten Farbe wegen als Malerfarbe, sowie zu Kitten,

Pflastern und in der Zündhölzchenfabrikation verwendet. In Wasser ist sie unlöslich. Chemisch wird sie entweder als eine Verbindung von Plumbooxyd mit Plumbioxyd ($2PbO + PbO_2$) oder als Bleiorthoplumbat, $Pb_2(PbO_4)$, aufgefasst. Das Bleikarbonat kommt als neutrales Salz $PbCO_3$ in der Natur als Weissbleierz vor, ist aber viel weniger wichtig als das unter dem Namen Cerussa, Bleiweiss, bekannte basische Salz, welches in mehreren Modifikationen existiert. Die in Deutschland offizinelle Modifikation entspricht der Formel $2PbCO_3 . Pb(OH)_2$. Es ist eine der unentbehrlichsten Malerfarben. Mit Leimwasser zu Stücken geformt führt es den Namen Kremserweiss; mit Indigo bläulich gefärbt heisst es Perlweiss; mit Baryumsulfat versetzt nennt man es Hamburger- oder Venetianerweiss. Das Bleisulfat, $PbSO_4$, ist unter dem falschen Namen ungiftiges Bleiweiss von England aus auch bei uns empfohlen worden, ist aber nach Lehmann und Kionka keineswegs ungiftig. Vielmehr kann die Benutzung aller dieser Farben nicht nur die betreffenden Industriellen, sondern auch die Menschen krank machen, welche damit gefärbte Gegenstände häufig benutzen oder den Staub derselben einatmen müssen. Bleiweisshaltige Schminke wird resorbiert und bedingt typische Bleivergiftung. Alle Verbote gegen dieselbe haben bisher nichts genützt. Von sonstigen Malerfarben ist noch Chlorblei, Jodblei, chromsaures und molybdänsaures Bleioxyd zu nennen. Das Chlorblei ist weiss, das Jodblei und das chromsaure Blei sind gelb bis orange. Letzteres wird als Farbe Chromgelb genannt. Es dient zum Färben von Maskenstoffen, Baumwollgarn, Bleistifthülsen, Federhaltern, Zündschnüren, Massstäben. In Amerika sind Massenvergiftungen durch chrombleigefärbtes Theegebäck vorgekommen. Eine der weniger giftigen Bleifarben ist das Bleisulfid, PbS, Schwefelblei. Es ist tiefschwarz und wird daher häufig auf Haaren erzeugt, um diese schwarz zu färben, wobei aber doch schon Vergiftungen vorgekommen sind. Bei innerlicher 6 Monate lang fortgesetzter Verabfolgung von Schwefelblei an einen Hasen vermochte Blum allerdings keinerlei Gesundheitsschädigung nachzuweisen.

Von in den letzten zwei Jahrzehnten beobachteten, im vorstehenden noch nicht erwähnten wichtigen Aetiologien der chron. Bleiverg. nenne ich noch zum Schluss kurz das Verpacken und Verreiben von Bleiweiss, das Arbeiten in den Bleikammern der Schwefelsäurefabriken, die Fabrikation der Akkumulatoren, bei deren Ladung sich Plumbioxyd an der mit Bleisulfat überzogenen positiven Bleiplatte bildet, sowie die Fabrikation der Flaschenkapseln, deren Material stets sehr bleihaltig ist. Weiter ist die Weinsäure und Zitronensäure des Handels, wie schon S. 112 erwähnt wurde, manchmal bleihaltig gefunden worden. Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass wie früher so auch in neuerer Zeit wieder Medizinalvergiftungen namentlich von Kindern durch zu lange fortgesetzten Gebrauch von Bleisalben (Unguentum diachylon Hebrae) und Bleiumschlägen zu stande gekommen sind.

Stat. Die Zahl der chronischen Bleivergiftungen übertrifft die der akuten, wie wir schon erwähnten, 200mal. Die absolute Zahl der Fälle von Saturnismus chronicus betrug beispielsweise im Jahre 1895

in den preussischen Heilanstalten 1163, wovon 1120 auf männliche und nur 43 auf weibliche Personen kommen. 13 der Erkrankten starben.

Wirk. Die Resorption des Bleies in den uns hier angehenden Fällen von chron. Verg. erfolgt nicht nur vom Magendarmkanal aus, sondern auch von der intakten oder kranken äusseren Haut, ja in Dampf- und Staubform selbst von der Lunge aus. Innerlich werden selbst in Wasser unlösliche Verbindungen, wie Bleisulfat, Bleichromat und metallisches Bleipulver, löslich gemacht und langsam resorbiert. Aber selbst bei den günstigsten Applikationsorten und den allerlöslichsten Salzen ist nur die Aufnahme eine rasche, die Ausscheidung aber eine sehr langsame, durch Harn, Darmdrüsen, Haut, Speichel und vielleicht Milch erfolgende. Bei chronischer Darreichung kleiner Dosen tritt daher kumulative Wirkung ein. Brouardel hält schon die Aufnahme von täglich nur 1 mg Blei für hinreichend, um Menschen chronisch bleikrank zu machen. Die Niere scheidet nur, solange der Körper mit Blei überladen ist, das Metall reichlich aus. Später geschieht, wie z. B. Dixon Mann durch vergleichende quantitative Analysen festgestellt hat, die Hauptausscheidung aus den inneren Organen durch den Darm und zwar nach Blum nicht nur durch den unteren, sondern auch durch den oberen. An dem Transport dahin sind nach Blum Leukocyten wesentlich mit beteiligt. In den meisten Fällen chron. Verg. fehlen die Lokalerscheinungen oder treten wenigstens zurück; es kommt erst relativ spät zu einem komplizierten chronischen Vergiftungsbilde, welches sich nach Husemann aus Störungen des Allgemeinbefindens und der Ernährung, Störungen der Empfindung, Störungen im Sensorium und Störung der Bewegung zusammensetzt. Ich möchte dieser Einteilung mindestens noch Störungen von seiten des Stoffwechsels und der Exkretionsorgane zufügen. Der Versuch, alle diese Störungen durch eine einheitliche Genese zu erklären, ist schon mehrfach gemacht worden. So haben R. Maier & Gesenius, Thoma & Lunz, Annino u. a. auf charakteristische und sich rasch ausbildende Gefässveränderungen hingewiesen, während Jores dieser Annahme auf Grund eigener Versuche direkt entgegentritt. Andere Autoren stellen primäre Degeneration der Muskulatur und noch andere primäre Degeneration des peripheren und centralen Nervensystems als die Ursache aller Veränderungen hin. Jores hat bei 14 Monate lang fortgesetzter Verg. bei einem Kaninchen gar keine Veränderung des Centralnervensystems wahrnehmen können und widerspricht daher auch der Annahme, dass Degenerationsvorgänge im Gehirn und Rückenmark das wesentliche Moment des chron. Saturnismus seien. Coen & d'Ajutolo, Maier, Hoffa betonen, dass beim chron. Saturnismus Bindegewebsneubildung und -schrumpfung eine grosse Rolle spiele; Jores hat derartiges nur im Magen und Leber seiner Versuchskaninchen finden können. Nach ihm, sowie nach Grawitz, Litten, Hamel und nach meinem Schüler Keil ist schwere Schädigung der roten Blutkörperchen eine der ersten und konstantesten Wirkungen des Bleis. Durch diese kommt es zu Siderose und nach Jores bei Tieren sekundär zur Bildung von Magengeschwüren. Sämtliche zum Bilde des chron. Saturnismus gehörigen Erscheinungen und Veränderungen auf die Blutzersetzung beziehen zu wollen, halte

ich für unmöglich; ich muss mich vielmehr dahin aussprechen, dass die Alteration der roten Blutkörperchen zwar die erste merkbare, aber keineswegs die einzige Störung ist, welche das Blei hervorbringt. Dieses Metall greift vielmehr gleichzeitig und unabhängig voneinander bei chronischer Vergiftung das Blut, die glatte und quergestreifte Muskulatur, die Epithelien der drüsigen Organe und die lebenswichtigen Elemente des Centralnervensystems an. Es ist eben ein Protoplasmagift und deshalb kann sich seiner Dauerwirkung auch keine einzige Tierklasse entziehen. Ich hoffe darüber später noch Mitteilungen machen zu können.

Sympt. Einzelne derselben finden sich schon bei Vitruv, Dioscorides, Aretaeus, Paulus von Aegina etc. beschrieben; die ganze Reihe der Formen hat aber erst Tanquerel des Planches 1839 in klassischer Weise zusammenhängend beschrieben. Wir müssen, um die einzelnen Formen zu verstehen, gleich bei den Symptomen auf den anatomischen Befund mit eingehen. Wir teilen sie der Uebersichtlichkeit wegen in fünf Gruppen.

1. Störungen des Allgemeinbefindens und der Ernährung. Dieselben betreffen zunächst den Magendarmkanal und das Blut, und zwar ganz unabhängig davon, ob das Gift per os oder subkutan oder intravenös eingeführt worden war. Wir müssen zum Verständnis derselben berücksichtigen, dass das Blei durch sämtliche Drüsen oder Epithelien des Magendarmkanals ausgeschieden wird. Die Besprechung dieser Symptome beginnen wir mit dem Bleisaum, d. h. mit einer schwarzgrauen schieferartigen Verfärbung des Zahnfleisches dicht am Rande der Zähne. Oliver fand ihn in 72% aller Fälle; nur bei der Pb-Verg. der Familie Louis Philipps fehlte er bei 6 von 13 Erkrankten. Massazza sah denselben an Hunden schon nach 3 Tagen auftreten, andere Beobachter setzen seine Entstehung später an. Er ist meist am oberen Eckzahn am deutlichsten und erinnert in seinem Aussehen an den S. 345 besprochenen Silbersaum. Er wird durch Schwefelwasserstoffentwickelung im Munde wesentlich begünstigt und besteht aus Schwefelblei. Die Zähne färben sich braun. Es besteht fortwährend ein adstringierender süsslicher Geschmack, Appetitlosigkeit, Nausea, übler Geruch aus dem Munde. Die Ohrspeicheldrüsen befinden sich in einem gereizten Zustande, sind oft geschwollen und schmerzhaft. Falls man etwa genötigt ist, wegen gleichzeitiger Syphilis eine Quecksilberkur einzuleiten, muss man auf schwere Entzündung der Speicheldrüsen gefasst sein. Im Magen und im Duodenum können sich kleine Schleimhautblutungen einstellen und daraus Ulcera entwickeln. Gleichzeitig mit diesen Veränderungen stellen sich solche im Blute ein, wo sie Jores zuerst bei Kaninchen und Grawitz bei Menschen richtig erkannt und gewürdigt hat. Es handelt sich um sogen. basophile Körnelung der roten Blutkörperchen, die häufig auch kurz als körnige Degeneration bezeichnet wird. Untersuchungen an zahlreichen Kranken und an den verschiedensten Versuchstieren, welche ausser den beiden Genannten Litten, Sabrazès & Bourret, Guyot, Löwenthal, Wolff, Keil, Boellke und andere angestellt haben, haben die Thatsache der primären Erkrankung der roten Blutkörperchen bei der chronischen und subakuten Bleivergiftung

über allen Zweifel sicher gestellt. Die kranken roten Blutkörperchen werden mit Methylenblau färbbar (in toto oder nur in Form eingesprengter Körnchen) und zerfallen. Dies führt einerseits zunächst zu leichtem Ikterus der Leber, sowie zu massenhafter Hämosiderinbildung in den verschiedensten Organen, wie Milz, Knochenmark, Leber, Nieren (Jores), sowie andererseits zu schwerer Anämie, die als Bleianämie erfahrenen Praktikern längst bekannt war. In Verbindung mit der hartnäckigen Appetitlosigkeit und den noch zu besprechenden Verdauungsstörungen bildet sie den als Bleikachexie bezeichneten nie fehlenden Symptomenkomplex des typischen chron. Saturnismus. Ob die nicht selten in diesem Stadium beobachteten pseudoasthmatischen Anfälle und das periodisch auftretende Herzklopfen lediglich auf Anämie beruhen oder, wie leicht denkbar, auch noch nervöse Ursachen haben, ist noch nicht genügend geklärt. Sicher aber gehören zur Bleikachexie erhebliche Abmagerung und Trocken- und Glanzloswerden der Haut, die im Anschluss an den Ikterus der Leber einen Stich ins Gelbe bekommen hat infolge des aus den zu Grunde gegangenen Blutkörperchen dauernd gebildeten überreichlichen Gallenfarbstoffes. Dieser Icterus saturninus der Haut ist schon von Tanquerel, Tardieu, Seidel, Massazza etc. beobachtet worden, wird aber erst durch die ihn bedingenden Blutveränderungen verständlich. Die durch die Anämie und die Gelbsucht bedingte Verfärbung der Haut wird nun noch auffälliger, nämlich dunkelgrau, wenn die Patienten in eine Schwefelwasserstoffatmosphäre kommen. Bestreicht man z. B. die Haut mit 5%iger Lösung von Schwefelnatrium, oder setzt man den Patienten in ein heisses Schwefelwasserstoffbad, so färben sich nach Méhu (1870) dementsprechend die obersten Schichten der Epidermis momentan dunkel, manchmal geradezu grauschwarz, während das Filtrat des mittels Pilokarpin und Gummibeutels von einer Extremität gewonnenen Schweisses keine Bleireaktion giebt. Sind die Patienten bleihaltigem Staube ausgesetzt gewesen, so muss man diesen vorher entfernen, da er sich ebenfalls dunkel färben würde. Mithin müssen wir eine Elimination des Bleies in rasch unlöslich werdender oder in von vornherein ungelöster Form mit den sich abstossenden Epidermiszellen annehmen, wie Schneider dies für das Eisen an niederen Wirbeltieren darthun konnte. In der That betont Du Moulin, dass diese schwarzen Epithelmassen der Patienten neben Blei auch Eisen enthalten. Nach Méhu führt eine Abwaschung der dunklen Stellen mit unterchlorigsaurem Natron sofort ein Verschwinden der Dunkelfärbung herbei. Dass Hautjucken und pustulöse Exantheme auf der Haut vorkommen können, ist leicht verständlich.

2. Die Bleikolik oder Malerkolik, Colica pictorum, wurde in Frankreich früher auch als Kolik von Poitou, Colica Pictonum, bezeichnet. Die Arbeiter in den Bleihütten nennen sie Hüttenkatze. Sie kann ohne alle Prodrome den scheinbar gesunden Menschen plötzlich befallen. Die mikroskopische Blutuntersuchung ergiebt jedoch meist, ja vielleicht immer, dass doch schon Degeneration der roten Blutkörperchen vorhanden ist. Meist ist wenigstens schon Appetitlosigkeit seit einigen Tagen vorhanden, oft auch Obstipation. Die Krankheit, welche wir schon S. 354 für die akute Verg. kurz erwähnen mussten, besteht in Anfällen von heftigen um die Nabelgegend lokali-

sierten Leibschmerzen, die es dem Patienten, falls er gerade steht, unmöglich machen, aufrecht stehen zu bleiben. Er krümmt sich und stemmt unwillkürlich beide Hände gegen den sich einziehenden Unterleib; oft fällt er laut schreiend zu Boden oder legt sich wenigstens sofort. Der Arzt findet den Patienten oft in Bauchlage; der Leib eingezogen und hart; der Puls ist beim Menschen gespannt, oft sogar drahtartig, und verlangsamt, während bei Tieren nach Harnack die Verlangsamung fehlen kann. Der Blutdruck ist im Stadium der Schmerzen und des gespannten Pulses erhöht. Gleich nach dem Anfall erniedrigt sich der Blutdruck und die Pulsspannung lässt nach. Falls Tenesmus, Strangurie, Ischurie als Begleitsymptome vorhanden waren, lassen diese ebenfalls gleich nach dem Anfall nach. Der erste jetzt entleerte Harn kann Eiweiss, Hämatoporphyrin, Urobilin enthalten. Die Atmung ist während des Schmerzanfalles beschleunigt, angestrengt. Auch dies hat man als Bleiasthma bezeichnet. In den Intervallen besteht in 97% der Fälle Obstipation, nicht selten auch Ekel und Erbrechen und lanzinierende Schmerzen in den Gliedern. Durst ist besonders für den Anfall charakteristisch. In Frankreich unterscheidet man nach H. Bernard von der eigentlichen oder spasmodischen Form der Bleikolik eine paralytische mit mehr oder weniger deutlichem Meteorismus und eine okklusive mit Ileuserscheinungen. Bernard glaubt ferner, dass durch Bleivergiftung prädisponierte Individuen leicht Appendicitis bekommen. Ueber das Wesen der Bleikolik ist viel gestritten worden. Nach Riegels Untersuchungen an über 200 Patienten handelt es sich in erster Linie um toxischen Vasospasmus der Unterleibsgefässe infolge Reizung der vasokonstriktorischen Nerven durch das Blei. Die Darmzusammenziehung und die Schmerzen sind danach nur Sekundärerscheinungen, bedingt durch die Gefässzusammenziehung. Andere Autoren reden von einer Neurose des Sympathicus, des Plexus meseraicus, des Plexus coeliacus, von einer Reizung der Splanchnikusnerven, einer Erregung der glatten Muskulatur des Darmes unabhängig von ihren Nerven etc. Zur Prüfung der Richtigkeit dieser Hypothesen empfiehlt es sich, den pathologisch-anatomischen Befund und die als wirksam erkannten Heilmittel mit in Rücksicht zu ziehen. Kussmaul & Paul Maier fanden Sklerose des Bindegewebes des Plexus coeliacus; Tanquerel fand in 50% der Fälle überhaupt keine Veränderung; Hacy in London erklärt die Erkrankung durch Ablagerung von harnsaurem Blei in den Wandungen des Darmkanals. An Tieren will Mosse „Lateralisation der chromatischen Substanz des Ganglion coeliacum“ und bei chemischer Untersuchung Bleiablagerung in diesem Ganglion gefunden haben. Annino fand bei seinen Versuchstieren Degeneration des Auerbachschen und Meissnerschen Plexus der Darmwand. Auch die Veränderungen der Magenwandung müssen hier mit erwähnt werden. Von der Entstehung von Geschwüren ist schon oben gesprochen worden. Hier ist noch zu erwähnen Gastritis glandularis mit völligem Schwund der Drüsen analog den beim Arsen S. 256 erwähnten Veränderungen, Verdickung der Submukosa des Magens und des Darmes durch Bindegewebswucherung und Verdickung der Gefässscheiden, Endarteriitis, Atrophie der Drüsen, Plaques und Follikel im Jejunum, Ileum und oberen Kolon und fettige Ent-

artung der Muskelschichten des Darmes (Kussmaul & P. Maier). Fasoli fand bei vier verschiedenen Tierarten, abgesehen von den Veränderungen der roten Blutkörperchen, hydropische Degeneration, trübe Schwellung und Fettentartung des Zellprotoplasmas namentlich der Niere und Leber, sowie hochgradige Stasen und cyanotische Atrophien, namentlich in der Milz, und Darmblutungen. Ueberhaupt giebt er cirrhotische Prozesse, Zelldegenerationen und Zirkulationsstörungen in den verschiedensten Unterleibsorganen an. Dass zwischen chron. Saturnismus und Arteriosklerose enge Beziehungen bestehen, wie Thoma & Lunz behaupten, lässt sich trotz aller gegnerischen Einwände nicht bestreiten. Weiter ist selbstverständlich, dass schon die genannten groben anatomischen Veränderungen zu Schmerzen und groben Funktionsstörungen Anlass geben können. Andere Autoren fanden an Menschen neben zahlreichen kleinen teils vernarbten teils frischen Geschwüren namentlich im Magen noch einen Schrumpfungsprozess der bindegewebigen Teile auch der Nachbarorgane. So fand Galvagni bei einem 54jährigen Manne, der sehr lange an chron. Saturnismus gelitten hatte und sehr kachektisch starb, Perihepatitis, Perisplenitis, Verwachsung des Magens, der Leber und der Milz, totale „Sklerose" des grossen Netzes, sklerosierende chron. Peritonitis der Därme (Mesenteritis saturnina), Retraktion aller Darmschlingen und sklerosierende Entzündung des Plexus solaris. Bei Tierversuchen fand ich eine unleugbare Aehnlichkeit zwischen Bleikolik und Baryumkolik (vergl. S. 238), wenn ich bei im Wärmekasten geöffneter Bauchhöhle geeignete Bleisalze bezw. Chlorbaryum ins Blut einspritzte. Man sieht fast gleichzeitig die Gefässe des Splanchnikusgebietes sich kontrahieren und Magen und Darm in Bewegung geraten. Ich möchte also ganz unbefangen mich beim Blei für eine anfallsweise Reizung der motorischen Nervenelemente sowohl der Darmgefässe als derjenigen der Darmmuskularis aussprechen. Dafür spricht auch, dass Skopolamin und Atropin, welche die peripheren Enden dieser Nerven lähmen, wie durch einen Zauberschlag die Erregung beim Blei mindern, ja meist ganz aufheben. Es empfiehlt sich daher auch beim Menschen auf der Höhe des Bleikolikanfalles subkutan 1 mg Scopolaminum hydrobromicum oder Atropinum sulfuricum zu injizieren. Früher gab man innerlich Extractum Belladonnae. Amylnitrit, eingeatmet, und Natrium nitrosum, innerlich eingenommen, hat man empirisch nützlich befunden; dieser Nutzen beruht auf der gefässerweiternden Wirkung. Reichliche Mengen von Olivenöl (200—500 g), teils mehrmals innerlich, teils als hohe Einläufe appliziert, werden seit Jahrhunderten gegen die Obstipation und die damit zusammenhängenden Beschwerden sehr gerühmt. Wenn die Analysen von V. Lehmann richtig sind, nach denen die Galle stets ganz besonders reich an Blei ist, dürften diese grossen Olivenöldosen, da sie die Gallenabsonderung wesentlich steigern, auch die Abscheidung des Giftes aus dem Kreislauf indirekt wesentlich vermehren. Zur Auslösung des in den Geweben der Unterleibsorgane gebundenen Bleies ist Jodkalium seit Melsens (1865) üblich. In der That gelingt es bei Patienten, welche fast kein Blei ausscheiden, durch dieses Mittel die Giftaus-

scheidung für einige Zeit zu steigern. Hacy, welcher annimmt, dass das Blei in Form von Urat in den Wandungen des Darmkanales sich befinde, will vom salicylsauren Natrium Nutzen gesehen haben. Morphium und Opium stillen prompt die Schmerzen der Bleikolik und sind daher trotz ihrer Nebenwirkung auf den Darm von den Praktikern noch nicht aufgegeben worden.

3. Die Bleiarthralgie, Arthralgia saturnina, kommt nicht selten neben der Kolik vor. Der Name bedeutet wörtlich Gelenkschmerz oder Gliederschmerz, und in der That besteht diese Affektion in plötzlich, meist über Nacht, auftretenden heftigen Schmerzen der Schulter und der unteren Extremitäten und zwar namentlich der Flexoren, aber auch der Knochen und Gelenke. Bei mässigem Druck lässt die schmerzhafte Empfindung etwas nach. Die Glieder können im Anfall völlig gebrauchsunfähig werden. Das Schreien der Patienten ist ebenso kläglich wie bei der Kolik. Nach 5—8 Tagen pflegt das Leiden zu schwinden, recidiviert aber auch gern. Die Entstehung desselben betreffend ist folgendes zu sagen. Die neuerdings oft gebrauchte Bezeichnung Gelenkgicht der Bleikranken legt uns die Frage nahe, ob etwa ein analoger Prozess wie bei der S. 154 besprochenen echten uratischen Gelenkgicht vorliegt. In der That werden wir unten bei Besprechung der Nierenstörungen erfahren, dass Saturnismus zu echter Gicht Veranlassung geben kann und ist es daher nicht ausgeschlossen, dass ein Teil der bei Bleiarthralgie auftretenden Beschwerden mit der Bildung und Abscheidung von harnsaurem Blei in der Gegend der Gelenke zusammenhängt; ein anderer Teil aber muss rein nervös durch eine Reizwirkung des Bleis auf die peripheren Enden sensibler Nerven erklärt werden. Die Ther. der saturninen Gelenkgicht besteht in Schwitzbädern (trockenen und nassen), sowie in Darreichung von Jodkalium. Anhangsweise an die Gelenkgicht möchte ich die saturnine Knochengicht kurz erwähnen, da sie mit der Gelenkgicht untrennbar zusammenhängt. Chemisch ist sichergestellt, dass das Blei in den Knochen und zwar sowohl in der kompakten Substanz als im Knochenmarke abgelagert zu werden pflegt. Ob damit schmerzhafte Reizung der sensiblen Nervenenden der Knochen verbunden ist, lässt sich nicht entscheiden. Auch die Frage, ob das Blei je wieder aus der kompakten Knochensubstanz fortgeschafft werden kann, ist noch ungelöst. Anatomische Untersuchungen über die Veränderungen des Knochenmarkes bei chron. Bleiverg. liegen von Raimondi und von Stockmann & Charteris vor. Diese Veränderungen weichen von den z. B. durch Phosphor und durch Quecksilber hervorgerufenen, S. 306 besprochenen nicht wesentlich ab.

4. Die Bleianästhesie, Anaesthesia saturnina, besteht in einer den Ort wechselnden circumskripten Empfindungslosigkeit teils nur der Haut, teils auch der darunter liegenden Gebilde für die verschiedensten Reizarten. Sie tritt entweder plötzlich auf, oder es geht ihr Taubsein der ergriffenen Körperstellen voran. Nach 8—14 Tagen stellt sich das Gefühl wieder her. Schon Tanquerel nimmt mit Recht eine Affektion der peripheren sensibeln Nerven als Ursache an. Ob die dabei beliebten reizenden Einreibungen und die Applikation des konstanten Stromes Besserung bedingen, ist nicht erwiesen, aber doch denkbar.

5. Die Bleiamblyopie und Bleiamaurose, Amblyopia und Amaurosis saturnina. Man unterscheidet vier Formen. Die erste Form tritt plötzlich auf, braucht keinen Spiegelbefund zu geben und ähnelt der urämischen Amaurose. Bei der zweiten Form handelt es sich um eine allmählich zunehmende Amblyopie mit Hyperämie der Papille und Netzhaut. Meist liegt eine retrobulbäre Sehnervenentzündung zu Grunde. Zur dritten Form rechnet man Neuritiden und Papillitiden, welche in Erblindung auslaufen, und zur vierten Form die saturnine Retinitis albuminurica. Der wissenschaftliche Streit dreht sich namentlich um die erste Form. Hirschberg erklärt dieselbe für krypturämisch und setzt also schwere Nierenschädigungen voraus. Viele Fachmänner haben sich dieser Ansicht angeschlossen, und für gewisse Fälle ist sie unbestreitbar richtig. Stood nahm einen Hydrops der Sehnervenscheiden an, Leber sowie Oliver eine primäre Nervenwirkung, ganz unabhängig von Urämie. Jaccoud, Weber und andere glauben das Symptomenbild durch Zirkulationsstörungen erklären zu können, bedingt durch eine direkte reizende Einwirkung des Bleies auf die glatte Muskulatur der Gefässwände. Sie stützen sich darauf, dass die Amaurose fast immer eine Begleiterscheinung der Kolik ist, also thatsächlich nur bei erhöhter Gefässspannung vorkommt. Mit Pal stimme ich dieser Ansicht zu, möchte aber als gereiztes Element nicht die glatte Muskulatur an sich, sondern deren Nervenenden bezeichnen, da Skopolamin und Atropin den Spasmus beseitigen. Die Pupillarreaktion auf Licht ist bei Bleiamaurose meist, aber nicht immer erhalten.

6. Kortikale Gehirnstörungen, Encephalopathia saturnina. Unter dem Sammelnamen der Enkephalopathie hat zuerst Tanquerel die die Hirnrinde betreffenden Störungen zusammengefasst, welche jedoch gerade so wie die eben besprochenen Augenstörungen teils eine direkte Folge der Bleieinwirkung auf das genannte Organ, teils nur eine indirekte Folge desselben sind, in dem sie lediglich als Sekundärerscheinungen einer schweren urämischen Nephritis auftreten. Sie können sich alter Anschauung gemäss äussern: a) als Delirium, furibund oder ruhig, im ersten Falle gelegentlich auch als Bleimanie, Mania saturnina, bezeichnet; b) als psychische Depression; c) als Koma; d) als Konvulsionen, welche Form man wohl auch als Epilepsia oder Eklampsia saturnina bezeichnet; e) als Pseudoparalyse. Nach Quensel ist diese Form zweifelhaft. A. Westphal verwirft die alte, sich an Tanquerel anlehnende Einteilung in fünf Formen und unterscheidet nur zwei derselben, nämlich solche mit allgemeinen Hirnerscheinungen und solche mit Herdsymptomen. Zu letzteren kann z. B. auch Hemianopsie gehören. Man liest zwar gelegentlich, dass die Enkephalopathie nur zu Tanquerels Zeiten existiert habe und jetzt dank unserer besseren Hygiene nicht mehr existiere; indessen hat z. B. Trimborn noch 1890 fünf von ihm in Köln beobachtete typische Fälle mitgeteilt und Westphal 1888 sogar 13 Fälle; auch im neuen Jahrhundert hat es leider an Fällen von Enkephalopathie nicht gefehlt (Otis, Hahn, Quensel, Seydel etc.). Im Falle von Hahn handelte es sich um ein einjähriges Kind und die Verg. war durch äusserliche Anwendung von Hebrascher Salbe herbeigeführt worden.

Chemisch liess sich in einem der Seydelschen Fälle Blei im Gehirn und zwar namentlich im Hirnmantel nachweisen. Nach Lloyd Andriezen wird vom Blei bei Kaninchen zuerst das Rückenmark, beim Menschen aber zuerst das Gehirn ergriffen. Pathologisch-anatomisch findet man nach Quensel bei den an Enkephalopathie gestorbenen Menschen Leptomeningitis, Atrophie der Rinde mit Degeneration der parenchymatösen Elemente, der Zellen und Fasern; weiter findet man Proliferation des Stützgewebes, degenerative Vorgänge an den Gefässen, Kernvermehrung, Verfettung, Pigmenteinlagerung, vereinzelte Blutungen, also Vorgänge chronischen und subchronischen Charakters neben akuten. Nach Quensel findet sich ferner ein ununterbrochener allmählicher Uebergang bis zu denjenigen Befunden, welche die Dementia paralytica kennzeichnen. An Tieren hat namentlich Nissl nach neueren Methoden die Veränderungen der Ganglienzellen des Centralnervensystems studiert. Bei subakut mit Blei vergifteten Kaninchen fand er pathologische Prozesse an verschiedenen Stellen, so z. B. an den motorischen Vorderhornzellen, seltener auch an denen der Spinalganglien. An den Purkinjeschen Zellen ergab sich ein Undeutlichwerden der Konturen, Verkleinerung des Kerns und mangelhafte Differenzierung der beiden Substanzen des Zellleibes. Vor allem aber beobachtete Nissl eine charakteristische Zelldegeneration in der Hirnrinde, bestehend in einer Auflösung der Zellen. Die färbbaren Substanzportionen beginnen abzublassen und zu schwinden; die sonst ungefärbte Substanz wird färbbar. Statt des distinkten Zellbildes resultiert eine unbestimmte blassblaue Zeichnung, in welcher man stellenweis blauere Körner, krümlige Massen und dazwischen, namentlich unmittelbar um den Kern, völlig ungefärbte Substanzteile sieht. Dieser centrale Raum wird mit dem fortschreitenden Zerfalle der Zellen grösser, so dass man schliesslich schattenhafte Gebilde von oft nur angedeutetem Kontur mit stark verändertem, teils ungefärbtem, teils aus unbestimmten Massen bestehendem Inhalt findet. Das Kerninnere färbt sich ebenfalls, jedoch blasser. Die Kerne werden nicht kleiner, dagegen schwindet nach Auflösung des Kernkörperchens auch die Membran. Nun zerfallen die Kerne schnell, sind aber als verwaschene blassblaue Gebilde in ihren Resten noch längere Zeit erkennbar. Eine Volumsveränderung der Zellen tritt dabei nicht ein. Nissl behauptet, dass er diese Veränderungen von den durch Arsen und durch Phosphor erzeugten anfangs mikroskopisch sehr wohl unterscheiden könne; später möchte ich dies bezweifeln. — Die Prognose der Enkephalopathie ist nach Corrier bei der Bleiepilepsie schlecht, bei den übrigen Formen, abgesehen von der Pseudoparalyse, besser. Die Pseudoparalyse ist wie die progressive Paralyse der Irren unheilbar, wenn sie auch manchmal zeitweise Stillstand macht. Therapeutisch kommen Schwitzbäder, innerlich Jodkalium und subkutan Jodipin in Betracht.

7. Motilitätsstörungen, welche nicht wie bei der Bleieklampsie anfallsweise auftreten, sondern sehr chronisch verlaufen. Hierher gehört a) die Bleilähmung, Paralysis saturnina, b) die Bleiatrophie, Atrophia saturnina, und c) die Bleikontraktur, Contractura saturnina, welche drei Krankheitserscheinungen aber aufs innigste untereinander genetisch verknüpft sind und daher auch

wohl unter den Begriff der Bleilähmung schlechthin zusammengefasst werden. Die Bleilähmung gehört zu den späteren Symptomen der Bleivergiftung. Sie tritt meist in einer geradezu typischen Form beim Menschen auf, nämlich als Extensorenlähmung an einem oder an beiden Vorderarmen und zwar so, dass zunächst der Extensor digitorum communis, dann die Extensoren des Handgelenks, die langen Daumenmuskeln etc. befallen werden, während die Supinatoren frei bleiben. Bei Bleilähmung tritt stets sehr bald deutliche Atrophie und Entartungsreaktion auf, während die Sensibilität intakt zu bleiben pflegt. Die Bleilähmung befällt von den cerebralen Nerven nur die des Kehlkopfes, der Augenmuskeln und der Zunge. Von Augenmuskellähmungen konnte Elschnig 16 Fälle zusammenstellen. Hemiatrophie der Zunge beschrieb Remak. Nach Schmidt ist Unbeweglichkeit eines oder beider Stimmbänder durch Rekurrenslähmung eines der typischsten Sympt. der Bleiverg. bei Pferden. Beim Menschen hat zuerst Sajous 1883, dann Seifert 1884 auf Lähmung der Adduktoren des Kehlkopfs bei Bleiverg. aufmerksam gemacht. Von den Rückenmarksnerven wird der Radialis überwiegend häufig wenn nicht als einziger so doch als erster Nerv befallen, so dass die Ausdrücke Radialislähmung und Bleilähmung bei manchen Praktikern fast synonym gebraucht werden. Da meistens die Extensoren betroffen sind, so hört man auch oft den Ausdruck Extensorenlähmung für Bleilähmung. Das Leiden macht sich gewöhnlich zuerst bemerkbar als Unbeweglichkeit der Streckmuskeln der Basalphalangen des dritten oder vierten Fingers; sodann kommen auch die Strecker des fünften und zweiten Fingers hinzu, während die Extensoren des Daumen, besonders der Extensor brevis erst später und der Supinator longus niemals betroffen werden. Falls die Lähmung der Fingerextensoren einen gewissen Grad erreicht hat, tritt eine Schwäche der Extensoren des Handgelenks hinzu. In derselben Reihenfolge wie die Muskeln für den Willensimpuls unzugängig werden, werden sie für induzierte Ströme, also für faradische Elektricität unerregbar. Weder durch die lokalisierte direkte intramuskuläre Reizung der gelähmten Muskeln noch durch die indirekte (von den zugehörigen Nerven aus) lässt sich schon bald nach dem Entstehen des Leidens mit dem Induktionsapparat eine Zuckung erzielen. Dieser Zustand hält unter allen Umständen 3—4 Monate mindestens an. Reizt man die motorischen Nerven mit dem konstanten (galvanischen) Strome, so erhält man genau dasselbe Ergebnis. Reizt man dagegen die gelähmten Muskeln galvanisch, so erhält man ganz im Gegensatz zu dem, was man erwartet, nicht nur Zuckungen, sondern die galvanische Erregbarkeit erweist sich sogar meist erhöht. Dies gehört eben zum Bilde der sogen. Entartungsreaktion, über die ich auf das in Bd. I, S. 51 Gesagte verweise. Falls keine Behandlung eintritt, unterliegen die Muskeln raschem Schwunde (Bleiatrophie). Schliesslich kann es durch Zug der Antagonisten zu abnormer Fixation der Gelenke (Bleikontraktur) kommen.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Leichen von Menschen mit Bleilähmung weist ausnahmslos grobe Veränderungen der gelähmten Muskelgruppen nach. Schon makroskopisch sind die Bündel häufig atrophisch, verfärbt, mürbe. Mikroskopisch findet

man die Muskelfibrillen stark verschmälert, blass, undeutlich quergestreift und die Muskelkerne stark vermehrt. Manche Sarkolemmaschläuche sind ganz leer. An den Muskelknospen Reihen von spindelförmigen Kernen (Fuerstner). Das interstitielle Bindegewebe auf Kosten der Muskelbündel gewuchert und mit Fett durchsetzt. Da durch Harnack nachgewiesen ist, dass man bei Einspritzung von Bleitriäthyl die Muskelsubstanz in ihrer Erregbarkeit sehr rasch schwer und eigenartig schädigen kann, lag es nahe, eine primäre Muskelwirkung des Bleies auch für die Bleilähmung des Menschen heranzuziehen. Dieser Versuch muss jedoch als gescheitert betrachtet werden, da zu viele Gründe für eine primäre Erkrankung des Nervensystems sprechen. Allerdings stehen sich hier zwei Ansichten zunächst schroff gegenüber, deren eine den Ausgangspunkt der Erkrankung central und deren andere ihn peripher sucht. Die ungemein reichhaltige Lit. über diesen Streit, welche mehr als 3 Jahrzehnte umfasst, hier anzuführen, fehlt mir der Raum; ich muss auf die erschöpfende und klare Uebersicht von Remak verweisen. Meine eigene Ansicht resumiere ich dahin, dass in den meisten Fällen eine Polyneuritis saturnina, d. h. eine primäre Erkrankung peripherer motorischer Nervenfasern durch das Blei vorliegt, die zu degenerativer Atrophie führt, und an die sich sekundär in der gewöhnlichen Weise degenerative Atrophie der von diesen Nerven versorgten Muskeln anschliesst. Nur für eine kleinere Zahl von Fällen ist eine primäre Erkrankung der grauen Vorderhörner des Rückenmarkes als Ursache anzusprechen (Vulpian, Monakow, Zunker, Oeller, Oppenheim, Fischer, Goldflam etc.). Durch den Tierversuch hat erst Stieglitz die Möglichkeit der Erzeugung exquisit entzündlicher Prozesse in der vorderen grauen Substanz, Vakuolenbildung in den Ganglienzellen der Vorderhörner und Degeneration in den Vorderwurzeln bei einzelnen Versuchstieren (Kaninchen) darzuthun vermocht. Erkrankungen peripherer motorischer Nerven durch Blei haben zuerst Prevost & Binet bei monatelanger Vergiftung von Nagetieren erzielt.

8. Störungen von seiten der Niere und des Stoffwechsels. Wir haben schon beim Uran, Quecksilber und Silber gesehen, dass enge Beziehungen der Metalle zu der Niere vorhanden sind, so dass dieses Organ sowohl akut als auch chronisch erkranken kann. Von allen Metallen ist nun keines, welches bei chron. Verg. eine so eigenartige Wirkung auf die Niere ausübte, wie das Blei es thut. Betrachten wir diese Wirkung zunächst ohne Rücksicht auf den Stoffwechsel, so ist zu sagen, dass die Ausscheidung unseres Metalles, selbst wenn es nur in kleinen Dosen durch die Niere hindurchgeht, auf die Dauer das secernierende Parenchym dieses Organs krank macht, zur Verödung bringt und schliesslich eine wahre Nierencirrhose veranlasst, die schon von Bright 1827 entdeckt worden ist. Wenn die an Tieren vorliegenden Versuche von Ollivier, Charcot & Gombault, Hoffa, Ellenberger & Hofmeister, Prevost & Binet, Gesenius, Stieglitz, Prior, Annino, Lüthje, Hirsch, Paviot, Oppenheimer, Kionka, Harnack, Jores etc. keine echte Cirrhose bis jetzt geliefert haben, so liegt dies wohl daran, dass man nicht lange genug die Versuche fortgesetzt hat, sowie wohl auch daran, dass nicht bei allen Tieren so leicht eine Nierenschrumpfung sich aus-

bildet, als dies leider beim Menschen der Fall ist. Nach v. Leyden ist die Bleiniere identisch mit derjenigen Form von Nephritis, welche Bartels gemeine Schrumpfniere, Virchow Granularatrophie und v. Leyden Nierensklerose oder sklerotische Atrophie der Niere nennt. Die Harnkanäle sind dabei nach v. Leyden verkleinert und teilweise geschwunden, das interstitielle Bindegewebe vermehrt und kernreich. Die Glomeruli sind geschrumpft, glänzend homogen; die zu- und abführenden Gefässe, ja auch die Glomerulusschlingen zeigen exquisite hyaline Degeneration (Arteriocapillary fibrosis von Gull & Sutton). Die Intima der grösseren Gefässe ist stark hypertrophisch. Diese Erkrankung befällt nicht immer die ganze Rinde, sondern oft nur eine schmale Schicht. Nach Jul. Gayler besteht das Wesentliche der Bleinephritis in einem Schwund der Muskelzellen der Media an den mittleren und kleineren Arterien, sowie in einer Endarteriitis, die sich auch besonders an den Glomerulis dokumentiert. Ausserdem besteht nach ihm hyaline Verdickung der intertubulären Kapillarwandungen und der betreffenden Grundlamellen der Harnkanälchen. Auch die Mehrzahl der übrigen Autoren sieht das Wesen der Bleiniere in einer primären Erkrankung des arteriellen Gefässsystems. Cornil & Brault dagegen halten die Gefässveränderungen für sekundär und die des Parenchyms für primär. Sehr verschieden fassen auch Senator einerseits und Weigert andererseits den Vorgang der Erkrankung der Niere auf. Endlich erklärt sich auch Jores gegen den Ausgang des Prozesses von den Gefässen und bestreitet jede Analogie der an Tieren erzeugten künstlichen Bleiniere mit der menschlichen Schrumpfniere. Aber schon Hoffa sah bei der an Kaninchen und Meerschweinchen erzeugten Bleiniere primäre Gewebsnekrose der Epithelien, sowie Einlagerung lymphatischer Elemente in die Gefässhäute und Umbildung dieser Elemente zu Bindegewebe, wie dies für die Arteriitis obliterans typisch ist, eintreten. Man sieht aus dem Angeführten, dass die Ansichten der Gelehrten über die Bleiniere der Tiere und der Menschen noch nicht in Uebereinstimmung zu bringen sind, und wird sich daher nicht wundern, dass einzelne namhafte Autoren, wie Rosenstein, Jaccoud, Bamberger, Heubel, Bartels, Biermer etc., den Zusammenhang von Schrumpfniere und Bleivergiftung haben bestreiten können. Trotzdem betont noch neuerdings z. B. Levison wieder energisch, dass Granularatrophie der Niere häufig auf chron. Bleiverg. beruht. Das bisher von mir gezeichnete Bild der Bleiniere ist nun nach einer sehr wesentlichen Seite hin noch zu ergänzen. Das Blei bedingt nämlich Einlagerung von harnsauren Konkrementen in die Niere, gerade wie die echte Nierengicht es thun kann, so dass die Ausdrücke Bleiniere und Gichtniere sich in einzelnen Fällen geradezu decken können. Nach Klemperer werden durch das Blei entzündliche und nekrotische Vorgänge in verschiedenen Geweben und, wie ich meine, besonders in den Nieren herbeigeführt. Diese kranken Stellen ziehen nach Klemperer die Harnsäure aus dem in seiner Alkaleszenz krankhafterweise etwas erniedrigten Blute an. Nach Klieneberger entleert der chronisch Bleikranke bei jeder Exacerbation im Harn oft nicht nur Albumen, sondern auch epitheliale und granulierte Zylinder neben weissen und roten Blutkörperchen. Schon da-

durch wird die Mitleidenschaft der Niere bewiesen. Bei der Sektion kann eine solche Bleigichtniere sich rauh und höckerig anfühlen und unter dem Messer knirschen. Die knirschenden Massen sind die Gichtherde. Ob in diesen harnsaures Blei neben den gewöhnlichen kristallinischen Massen von saurem harnsaurem Natrium sich findet, ist nicht entschieden aber denkbar. Dass die Nieren stets bleireich gefunden worden sind, werden wir unten noch zu besprechen haben. Dass alle bei der echten Gicht erkrankenden Organe auch von der Bleigicht in gleicher Weise befallen werden können, ist leicht verständlich. Ob wir hierher die bei Bleikranken oft beobachtete Arteriosklerose rechnen dürfen, ist nach einigen Autoren fraglich; dass Arteriosklerose bei Bleikranken vorkommt, scheint mir jedoch nicht zweifelhaft zu sein. Unter den sowohl vom Blei als von der Gicht beeinflussten Organen sind auch die Geschlechtsorgane zu nennen. Das Blei geht in den Embryo über und lässt diesen analog der Mutter erkranken. Nach Seeligmüller sollen sogar bleikranke Väter ein Sperma produzieren, aus welchem idiotische und epileptische Kinder hervorgehen. Herf will diese Ansicht nicht gelten lassen, und ich möchte sie ebenfalls bezweifeln. Therapeutisch ist wie bei Gicht zu verfahren; ferner sind Jodpräparate zu reichen.

Der **Verl.** der chron. Bleiverg. ist ein sehr mannigfacher. Meist eröffnet die Kolik, seltener die Arthralgie, am seltensten eine urämische Gehirnerscheinung die Scene; meist gehen die charakteristischen Störungen des Allgemeinbefindens voraus. Die Häufigkeit der einzelnen Formen betreffend, so gebührt die erste Stelle der Kolik; daran reihen sich Arthralgie, Muskelparalyse, Nephritis, Hirnleiden und Anästhesie. Der Ausgang ist bei richtiger Therapie quoad vitam meist ein günstiger, wenn auch oft dauernde Störungen zurückbleiben und Recidive häufig sind; der Tod tritt in den letalen Fällen entweder unter Gehirnerscheinungen ein, oder er erfolgt sehr langsam durch die früher als Tabes saturnina bezeichnete Krankheit, welche im wesentlichen Marasmus ist, und durch Hydrops. Das Gift wird im Organismus, falls nicht Mittel verwendet werden, viele Monate lang teilweise zurückgehalten und kann dadurch immer von neuem wieder Sympt. veranlassen.

Diagn. Bei dem proteusartigen Charakter der Bleiverg. ist die Erkennung des Leidens, falls der typische Bleisaum fehlt, recht schwer. Manchmal hilft dann die chem. Untersuchung des Harns und Kotes, indem dabei Blei gefunden wird. Die Bleiausscheidung kann aber auch monatelang fast ganz aufhören trotz schwerster Symptome. Schwärzung der Haut bei Bestreichen mit Schwefelnatrium sichert alten Berichten zufolge die Diagnose. Die Lähmung ist durch ihren typischen Sitz und durch das charakteristische elektrische Verhalten meist leicht zu erkennen. Die Bleieklampsie resp. -epilepsie ist von anderer Eklampsie und Epilepsie oft nicht zu unterscheiden. Die Bleigicht ist bei Leuten aus der arbeitenden Klasse, die noch relativ jung sind, wohl kaum mit der echten Gicht zu verwechseln.

Ther. Die bei den einzelnen Formen des chron. Saturnismus in Betracht kommenden Arzneimittel sind schon oben mitgenannt. Hier handelt es sich nur um die prophylaktischen Massnahmen, wobei die Hauptaufgabe der Medizinalpolizei zufällt. Kein Lehr-

ling sollte in einem mit Blei hantierenden Beruf eingestellt werden, dem man nicht ein Schriftchen einhändigt und zu lesen zwingt, in welchem in grellen Farben das Gefährliche des Bleimissbrauches in populärer Form dargestellt ist. Kinder und Alkoholisten sollte man ganz ausschliessen; anämische Erwachsene sind zum Berufe zunächst nicht zuzulassen. Alle Arbeiter dieser Berufszweige sollten alle Monat einmal zwangsweise vom Arzt der Behörde untersucht werden. Bei dieser Untersuchung sollte auch eine Blutprobe entnommen und in specifischer Weise geprüft werden. Solche Werkstätten oder Fabriken, in denen immer wieder Fälle von Verg. vorkommen, sollten polizeilich geschlossen werden, um dadurch die Meister zu zwingen, selbst mit Prophylaxe zu treiben. Für Arbeiter, welche mit Bleifarben, Bleizucker, Bleipräparaten umzugehen oder solche herzustellen haben, ferner für Buchdrucker, Schriftgiesser, Arbeiter in Bleiakkumulatorenfabriken, Flaschenkapselfabriken, Bleiröhrenfabriken und Bleihütten empfiehlt sich eine möglichst geringe Staubentwicklung und möglichst gute Ventilation der Arbeitsräume. Bei Malern und Anstreichern lässt sich die beim Abkratzen alter Farbanstriche entstehende Staubentwicklung durch gehöriges Anfeuchten wesentlich vermindern. Ferner ist bei allen Manipulationen, wo Staubentwicklung unvermeidlich ist, ein Respirator oder feuchter Schwamm vorzubinden. Wer mit gelösten Bleisalzen die Hände benetzen muss, fette sie vorher gut ein oder ziehe Gummihandschuhe an. Vor jeder Mahlzeit und vor dem Nachhausegehen sind Hände, Nägel, Gesicht und Bart mit Seife und Bürste gründlich zu reinigen. Falls Staub geatmet ist, sind auch Mund und Nase auszuspülen. Nahrungsmittel dürfen in die Arbeitsräume nicht mitgenommen werden, vielmehr muss ein besonderer Speiseraum existieren. Während der Arbeit sind die Finger weder an den Mund noch in die Nase zu bringen, auch ist das Rauchen, Schnupfen und Kauen von Tabak bei der Arbeit als schädlich zu unterlassen. Wenigstens einmal wöchentlich muss Gelegenheit zu einem warmen Bade geboten werden. Was die Maler und Lackierer anlangt, so wäre ein Verbot der Verwendung von Bleiweiss, wie es jetzt angestrebt wird, wohl für sie von Vorteil. Leider gibt es noch keine weisse Farbe, welche alle Vorteile des Bleiweiss aufwöge. Als Ersatz kämen in Frage Zinkweiss (Zinkoxyd), Permanentweiss (Baryumsulfat), Lithoponweiss (Baryumsulfat und Zinksulfid), während das Bleisulfat zwar als ungiftiges Bleiweiss bezeichnet wird, aber nicht ungiftig ist.

Wichtiger noch als die eben besprochenen Massnahmen, welche den Bleiarbeitern zu gute kommen, sind diejenigen, welche allen Menschenklassen zu gute kommen können. Es sind diejenigen, welche sich auf das Bleihaltigwerden der Nahrungsmittel und Getränke beziehen. Die für Konservebüchsen, Lötmassen und Metallgeschirre bereits vorhandenen sehr heilsamen gesetzlichen Bestimmungen haben wir schon oben S. 357 kennen gelernt. Mangelhaft ist nach Stockmayer, Dunbar, Lehmann und anderen jedoch das Gesetz über die Bleiglasur von Töpfen und Geschirr oder wenigstens die Handhabung desselben. Nach dem Wortlaute des Gesetzes soll, wie S. 358 schon gesagt ist, an Küchenessig d. h. an 4%ige Essigsäure kein Blei abgegeben werden. Nun geben aber etwa die Hälfte der käuflichen

Geschirre dabei doch Blei ab und müssten eigentlich konfisziert werden. Nach Lehmann wäre es das Richtige, wenigstens diejenigen Geschirre, welche pro Liter mehr als 3—5 mg Blei abgeben, unnachsichtlich zu vernichten, da das Kochen in solchen Geschirren ganze Familien chronisch bleikrank machen kann. Nach Giusti gibt selbst das deutsche, französische und italienische Porzellan beim Benutzen zum Kochen an den Inhalt Blei ab. Ob dies gefährliche Mengen sind, bedarf allerdings noch weiterer Prüfung. Ich möchte es bezweifeln. — Wir kommen zum letzten, aber wichtigsten Punkte der Prophylaxe, der Stellungsnahme zu den Bleiröhren der Wasserleitungen. Unsere Kenntnisse über die Bleiaufnahme des Wassers aus Bleiröhren haben sich in den letzten Jahrzehnten wesentlich geändert. Als feststehend können nach Kühnemann jetzt folgende Thatsachen gelten.

1. Der Sauerstoffgehalt des Wassers ist von grossem Einfluss auf die bleilösende Kraft, indem er dieselbe wesentlich erhöht. Abwechselnde Füllung der Röhren mit Luft und mit Wasser erhöht daher diese Kraft. Der starke Angriff von dest. Wasser auf Blei erklärt sich aus dessen Luftreichtum. Es entsteht aus Pb Bleioxyd bezw. -hydroxyd, die sich lösen. Enthält das Wasser ein Karbonat, Bikarbonat oder Sulfat, so kommt es zur Bildung eines die Bleioberfläche überziehenden unlöslichen Salzes. Guldensteeden-Egeling bestreitet dies für Sulfate auf Grund eines beweisenden Falles.

2. Die Härte des Wassers vermindert daher dessen bleilösende Kraft, aber nur entsprechend seinem Gehalte an Karbonaten und Bikarbonaten. Sulfate, Nitrate und Chloride begünstigen dagegen die Bleilösung.

3. Wasser von saurer Reaktion bedingt ebenfalls stets Bleilösung. Meist handelt es sich um org. Säuren, wie Huminsäuren aus Torfboden.

4. Die Auflösung des Bleis der Röhren wird bedeutend erhöht durch andere Metalle im Blei, wie Kupfer, Zink, Zinn, infolge elektrolytischer Einflüsse. Solches legiertes Blei wird daher viel stärker angegriffen.

5. Sehr abweichend voneinander sind die Ansichten über den Einfluss der Kohlensäure auf die bleilösende Kraft des Wassers. Nach älteren Anschauungen wirkt ein Ueberschuss derselben lösend auf Bleikarbonat durch Bikarbonatbildung und Lösung dieses Blei-Bikarbonates. So war es z. B. in Dessau nach Heyer. Auch Müller, Liebreich, Tergast und Carles fassen die Sache ebenso auf. Nach neueren Versuchen von Clowes und Ruzicka (1902) jedoch wirkt die Kohlensäure umgekehrt hemmend auf die Lösung des Bleis. Kühnemann wagt nicht dieser Ansicht beizupflichten. Nach Guldensteeden-Egeling wirkt das Wasser bei gleichzeitiger Anwesenheit von CO_2 und Luft auf Blei lösend. Ich selbst möchte mich dahin aussprechen, dass der Kohlensäuregehalt des Leitungswassers nur dann auf die Bleiröhren lösend wirkt, wenn einerseits Sauerstoff dauernd reichlich vorhanden oder wenigstens oft Luft in die Röhren treten kann, und wenn andererseits kohlensaurer Kalk nur spärlich vorhanden ist.

6. Die bleilösende Kraft des Wassers wird nach Kühnemann vermindert:

a) Durch Zusatz von Kalkspat. So ist es in Dessau und in vielen Städten Nordenglands.

b) Durch Soda. So ist es in Emden, wo der Kalkspatzusatz nichts nützte.

c) Durch Verwendung von Zinnröhren mit Bleimantel bezw. Bleiröhren mit innerer Verzinnung. Bei schlechter Verzinnung schadet diese aber mehr als sie nützt, da sie dann elektrolytische Zersetzung einleitet.

d) Durch dauerndes Vollsein der Röhren.

Nachw. Im wesentlichen giebt es nach Oppenheimer drei Methoden, welche zur Abscheidung von Blei aus organischen Massen und speziell aus Leichenteilen verwendet worden sind, die trockne Veraschung, die Zerstörung auf feuchtem Wege nach Fresenius-Babo und die Zerstörung nach Prevost & Binet. Bei der trocknen Veraschung mischt man die möglichst fein zerteilte und getrocknete Substanz mit der 5fachen Menge eines trocknen Gemisches von einem Teile Soda und zwei Teilen Salpeter und erhitzt in einem bedeckten bleifreien

Tiegel bei schwacher Rotglut, bis alles Organische zerstört ist. Die abgekühlte Schmelze wird mehrfach mit sehr verdünnter Salpetersäure ausgekocht, filtriert, eingedampft, mit heissem Wasser aufgenommen und auf Blei untersucht. Bei der Zerstörung nach Fresenius-Babo bildet sich im wesentlichen Chlorblei, d. h. Plumbochlorid $PbCl_2$, welches in kaltem Wasser schwer löslich ist. Filtriert man nach dem Zerstören und Verjagen des freien Chlors kochend heiss, so geht das Bleichlorid ins Filtrat, aus dem es beim Abkühlen kristallinisch ausfällt. Den Filterrückstand darf man aber nicht etwa wegwerfen, da er einen Teil des Giftes als Bleisulfat enthalten kann. Dieses Bleisulfat kann man entweder durch Kaliumchromat in gelbes Bleichromat überführen oder man kann es direkt lösen durch Ammoniumacetat oder endlich indirekt durch Aufschliessen in der Hitze mit Natriumkarbonat und nachträglichen Zusatz von Salpetersäure zum gebildeten Bleikarbonat. Das Verfahren von Prevost & Binet zieht den Glührückstand mit Ammonnitrat aus, dem etwas Kaliumnitrat und Salpetersäure zugesetzt ist, und glüht wiederum. Der nunmehr graue Aschenrückstand wird mit konz. Salpetersäure und Schwefelsäure abgeraucht. Dabei wird das Blei als Sulfat gewonnen und muss nun erst wieder aufgeschlossen werden. Reaktionen: 1. Schwefelwasserstoff fällt aus allen schwach sauren, neutralen oder alkalischen Bleisalzlösungen schwarzes Bleisulfid, und zwar noch bei 100000facher Verdünnung. Dieser Niederschlag ist unlöslich in Alkalisulfiden und in verdünnten Säuren, aber löslich in etwas stärkerer Salpetersäure. 2. Schwefelsäure oder lösliche Sulfate fällen weisses Bleisulfat, und zwar bei Alkoholgegenwart quantitativ. Der Niederschlag ist in Alkalilauge und in basisch weinsaurem Ammonium löslich. 3. Kaliumchromat fällt gelbes Bleichromat, welches sich in Alkali leicht löst. Kaliumdichromat verhält sich ähnlich. 4. Jodkalium giebt einen gelben Niederschlag von Jodblei, Plumbojodid PbJ_2, löslich in 200 Teilen kochenden Wassers und daraus beim Erkalten in goldgelben Blättchen kristallisierend. 5. Salzsäure oder lösliche Chloride fällen weisses Chlorblei, falls die Lösung nicht zu verdünnt ist. Der Niederschlag löst sich, wie schon erwähnt wurde, beim Erhitzen. 6. Ammoniak fällt weisses Bleioxydhydrat. 7. Natronlauge ruft dieselbe Fällung hervor, löst aber, im Ueberschuss zugesetzt, den Niederschlag wieder auf unter Bildung von Natriummetaplumbat $Na_2PbO_3 + 3H_2O$. 8. Bleiverbindungen färben die nichtleuchtende Flamme fahlblau; das Spektrum zeigt charakteristische Linien im Grün. — Zur quantitativen Bestimmung wird das Blei aus seinen Lösungen entweder elektrolytisch oder als Chromat oder als Sulfid abgeschieden. Der toxikologische Nachw. mittels Elektrolyse, welche schon Gusserow angewandt hat, ist namentlich von Meillère auf seine quantitative Brauchbarkeit geprüft worden. Er fand, dass Phosphate die direkte elektrolytische Abscheidung des Bleioxydes aus der sauren Aschenlösung hindern. Um quantitative Ergebnisse zu erhalten, muss man daher doch erst mit H_2S das Blei ausfällen und den Niederschlag wieder lösen. Als Elektrode wird am besten eine Platinspirale benutzt. Von massanalytischen Bestimmungen kommt die mit Ammoniak und Oxalsäure (Hempel, Longi & Bonaria), sowie die aus Ammoniumacetatlösung mittels Kaliumdichromat (Schwarz, Cushman & Hayes-Campbell) in Betracht. Die kolorimetrische Bestimmungsmethode als Sulfid hat Lehmann verwandt; sie hat für sehr kleine Mengen eine gewisse Bedeutung. Bei etwas grösseren ist die Wägung als Sulfat die sicherste. — Die besten quantitativen Bestimmungen des Bleis als Sulfat in Organen stammen von Oppenheimer, auf dessen Schrift ich betreffs aller früheren Autoren verweise.

Verteilung im Organismus. Im Harn fanden Fletscher, Orfila jun., Mann, Annuschat, Lehmann, Jores, Frankel etc. teils bei Menschen, teils bei vergifteten Tieren Blei. Gusserow konnte nur bei einem von sieben Tieren das Metall im Harn nachweisen und Oppenheimer bei keinem seiner Tiere. Auch beim Menschen darf man, falls nicht Jodkalium gereicht worden ist, bei chronischem Saturnismus nicht mit Sicherheit auf Anwesenheit von Blei im Urin rechnen. Nur Annino will im Harn seiner Hunde nach Fütterung von Bleizucker „enorme Mengen“ von Blei nachgewiesen haben. — Durch den Kot wird, auch falls die Aufnahme nicht per os stattgefunden hat, bei Menschen und Tieren das Metall reichlicher abgeschieden als durch den Harn. Mann z. B. konnte im 24stündlichen Harn zweier Patienten niemals mehr als 0,6 mg Blei nachweisen, während der Kot derselben Zeitperiode 2—3 mg Blei enthielt. In dem schon oben (S. 354) erwähnten Falle von Pilsky, wo der Tod durch Scheidenspülungen mit Bleiessig eingetreten war, fand sich der Kot prozentisch reicher an Blei als alle

untersuchten Organe. — Durch die Haut scheint bei Menschen mit chron. Saturnismus nach einigen Autoren ebenfalls Blei abgeschieden zu werden, wenigstens falls man Schwitzkuren anwendet. Ob diese Ausscheidung lediglich auf den Schweiss zu beziehen ist, ist unentschieden. Robin, Morilin und Lavrand behaupten, dass bei solchen Patienten allerdings ein Schwermetall durch die Haut abgeschieden werde, aber dies sei nicht Blei, sondern Eisen. — Im Speichel wurde Blei von Fletcher, Pouchet, Malherbe sowie von Prevost & Binet gefunden. Dass der Bleisaum des Zahnfleisches das Gift als Bleisulfid enthält, hat Ruge nachgewiesen. In der Galle haben Devergie, Wichert, Annuschat, Prevost & Binet Pb nachgewiesen; Wichert nimmt an, dass es darin als tauro- und glykocholsaures Natriumdoppelsalz enthalten ist. In der Milch konnten Baum & Seliger bei Versuchen an einer Ziege und einer Kuh nur Spuren Pb nachweisen; demgemäss wirkte diese Milch auch nicht giftig. In den Milchdrüsen vergifteter Tiere konnte Annino dagegen reichlich Blei nachweisen. — Derselbe Autor fand in den Wandungen der Blutgefässe Blei. — Uebergang des Metalles ins Blut wurde z. B. von Gozzi, Tiedemann & Gmelin, Devergie, Letheby, Heubel, Prevost & Binet, Mitscherlich (nur bei einem seiner Versuche), Chevalier, Lehmann, Gusserow, Ellenberger & Hofmeister dargethan. Dass es in die roten Blutkörperchen übergeht, wies Mesny nach. In den weissen Blutkörperchen lässt es sich ebenfalls nachweisen. Offenbar muss es aber auch gelöst im Blute kreisen, da nur unter dieser Annahme sein Uebergang in den Fötus verständlich wird. So fanden z. B. Legrand & White in Milz und Leber eines kurz nach der Geburt gestorbenen Kindes einer bleikranken Frau Blei. Auch Anker beobachtete eine auf hereditärem Wege zu stande gekommene Bleiverg. In den Föten vergifteter Tiere wies Annino Blei in bemerkenswerten Mengen nach. — Da das Menstrualblut bei Hg-Verg. reichliche Mengen dieses Metalles enthält, so dürfte auch das Blei darin wohl reichlich enthalten sein. — Nach Schmidt-Aachen sowie nach Prevost & Binet wird bei Tieren relativ das meiste Blei in der Niere gefunden, dann folgen die Knochen, dann Leber und Testikel und zuletzt Gehirn und Blut. Nach Heubel fanden sich bei verschiedenen Tierversuchen in den Knochen 0,18—0,27, in den Nieren 0,17—0,20, in der Leber 0,10—0,33, im Rückenmark 0,06—0,11, im Gehirn 0,04—0,05, in den Muskeln 0,02—0,04, im Darm 0,01—0,02 pro mille an Blei. Ellenberger & Hofmeister fanden an Schafen in der Niere 0,44—0,47, in der Leber 0,30—0,65, im Pankreas 0,54, in den Speicheldrüsen 0,42, in der Galle 0,11—0,40, in den Knochen 0,32, im Kot 0,22, in der Milz 0,14, im Centralnervensystem 0,07—0,18, im Blut 0,05—0,12, im Fleisch 0,05—0,08, im Harn 0,06—0,08, in der glatten Muskulatur und in der Lunge je 0,03 pro mille. V. Lehmann fand in 4 von 6 Versuchen an Kaninchen besonders im Herzmuskel viel Blei; in 2 seiner Versuche war auch der Darm recht reich daran. Oppenheimer fand bei chronischer Verg. dieser Tiergattung auf je 100 g Trockensubstanz der Organe berechnet als Durchschnitt aller Versuche im Gehirn 199,7 mg Pb, in der kompakten Substanz der Röhrenknochen 117,8 mg, in der Niere 62,7 mg, im Knochenmark 57,7 mg, in der Leber 47,3 mg, in den Muskeln 33,3 mg und im Blute 4,9 mg. Pilsky fand beim Menschen auch die Lunge recht bleihaltig. Das Gehirn ist nach Oppenheimer also unter Umständen recht bleireich, allerdings nicht in allen Stadien der Vergiftung. Auch aus einer Analyse von Stich, die das menschliche Gehirn betraf, ergiebt sich, dass auf 100 g Trockensubstanz über 100 mg Blei kommen. Blyth (1888) konnte aus dem Gross- und Kleinhirn eines an Epilepsia saturnina gestorbenen Menschen 117 mg Bleisulfat darstellen, und zwar aus dem Kleinhirn relativ mehr als aus dem Grosshirn. In einem andern Falle erhielt er aus dem ganzen Gehirn 106 mg. — In den Knochen haben auch Heubel, Lehmann, Gusserow, Prevost & Binet relativ viel Blei gefunden; offenbar wird es in der kompakten Substanz als Bleiphosphat abgelagert. Ein Metallnachweis auf mikroskopisch-chemischem Wege im Knochenmarke ist zuerst von Gerschun, und zwar für Silber geliefert worden; offenbar liegen beim Blei analoge Verhältnisse der Ablagerung vor. — Da das Blei zu Muskeldegeneration führt, hat man schon mehrfach das Metall in der Muskelsubstanz gesucht, und Gusserow will in der That einen sehr beträchtlichen Bleigehalt der Muskeln nachgewiesen haben; nach Heubel, Ellenberger & Hofmeister, Lehmann sowie nach Oppenheimer ist er jedoch gering.

Chemische Untersuchungen, den Stoffwechsel von Bleikranken, abgesehen

vom Blei, betreffend, liegen von Ellenberger & Hofmeister sowie von Goetze vor. Die uns hauptsächlich interessierende Frage, wie die Bleigicht zu erklären ist, klären sie leider nicht. Minkowski kommt noch 1903 nach eingehender Besprechung der einschlägigen Lit. von neuem zu dem längst bekannten Ergebnis, dass ein uns ganz unbekannter Zusammenhang zwischen chron. Bleiverg. und Gicht in gewissen Fällen unzweifelhaft vorhanden ist. Vielleicht liefern die Untersuchungen von Trautner (1904) die Erklärung dieses Zusammenhangs. Nach diesem Forscher produziert das Bacterium coli commune ein Stoffwechselprodukt, welches im Organismus zunächst in Xanthin und dann in Harnsäure übergeht. Alle Momente, welche Obstipation machen und die Vitalität der Darmwand schwächen, steigern dadurch indirekt die Bildung von Xanthin und Harnsäure. So würde die Bleigicht verständlich werden. — Alimentäre Glukosurie ist bei akuter und chron. Bleiverg. klinisch mehrfach beobachtet worden, so von Brunelle (1895), Rosenberg (1897), Bucco (1900).

Lit. Die Zahl der über Bleiverg. existierenden Schriften ist so enorm gross, dass wir hier nur eine kleine Auswahl derselben anführen können.

Grundlegendes Werk: Tanquerel des Planches, Traité des maladies de plomb ou saturnines. Paris 1839. Ins Deutsche übersetzt von Frankenberg. Leipzig 1842.

Historisches, Aufzählungen, Uebersichten: T. Tronchin, De colica Pictonum. Genevae 1757 (enthält wichtige ältere Kasuistik). — L. Th. Jacobi, essai sur la colique saturnine. Thèse de Strasbourg 1828. — V. Moeller, De colica sarturnina. Dissertation. Halle 1831. — F. E. Frank, Ueber dasselbe. Lipsiae 1835. — Seidel, bei Maschka p. 268. — Husemann, Eulenburgs Realenc. Zweite Aufl. Artikel Blei, p. 94. — E. Remak, Ibid. Dritte Aufl. Bd. **3**, p. 469 (Bleilähmung, mit Aufzählung von 111 Arbeiten). — L. Lewin, Ebenda p. 445. — Fröhner, Tox. (wertvolle Kasuistik der Haustiervergiftungen). — F. Rumpelt, Das Blei und seine Wirkungen auf den tierischen Körper. Zweite Ausg. Leipzig 1850 (Uebersicht und eigene Beobachtungen). — Brockmann, Die metallurgischen Krankheiten des Oberharzes. 1851. — Heubel, Pathogenese und Sympt. der chron. Bleiverg. Berlin 1871. — K. B. Hofmann, Arch. f. Gesch. d. M. Bd. **6**, 1883, p. 26 u. 269 (Bleiverg. bei Griechen u. Römern des Altertums). — Coutand, Contribution à l'étude de la colique de Poitou considerée comme intoxication saturnine. Thèse de Paris 1884.

Aetiologie. L. A. Buchner, Friedreichs Blätter f. ger. M. 1884, p. 161 (Bleiausgiessen des Mühlsteins machte das Mehl giftig). — Pritzkow, Z. f. Hyg. u. Inf. Bd. **17**, 1894, p. 164 (Ausgiessen d. Mühlsteins m. Bleizucker machte das Mehl giftig). — H. Strauss, Hyg. Rundschau **5**, 1895, p. 214 (über dasselbe). — Pillaud, Quelques considération sur differents cas d'intoxication saturnine causés par le vernis des poteries communes. Thèse de Paris 1893 (24 Fälle v. Verg. durch Bleiglasur). — Brit. med. Journ. 1893, dec. 9, p. 1291 (auf dem Lande in England finden sich viele schlecht glasierte Gefässe, in denen z. B. Wein u. Bier giftig wird). — E. Küster & L. Lewin, Deutsch. Arch. f. kl. Chir. Bd. **43**, 1892, H. 3—4 (Verg. durch eine im Knochen steckende Kugel). — Williams-Freeman, Lancet 1893, nov. 11, p. 1185 (Bleiverg. durch Thee). — G. L. Mullins, Ther. Gaz. 1896, Nr. 8, p. 575 (Bleiverg. durch Thee). — Bernh. Schuchardt & Hg. Wehling, Thüring. Korr. Bl. **22**, 1893, p. 145 (Chrombleiverg.). — H. Pässler, M. m. W. 1894, p. 84 (ak. Verg. durch Diachylonsalbe bei Ekzem). — L. Müller, W. m. Presse 1895, Nr. 24 (schwere Verg. durch Einreiben mit bleihaltigen Elisabethinerinnenkugeln. — Hahn, Kl.-ther. W. 1900, p. 497 (tödliche Verg. durch Diachylonsalbe bei Ekzem). — F. M. Pope, Brit. med. Journ. 1893, july 1, p. 9 (2 Fälle von Verg. durch Bleipflaster als Abortivum). — Taylor, Lancet 1898, july 30 (Bleipflasterverg.). — W. Zinn, B. kl. W. 1899, Nr. 50 (ak. Verg. durch Bleiglätte zu abortiven Zwecken). — G. Schwarzwäller, B. kl. W. 1901, Nr. 7 (Bleiglätte oder Bleiweiss zu abortiven Zwecken). — Wutzdorff, Arb. aus d. Kaiserl. Ges.-Amte Bd. **15**, 1899, p. 154 (Verg. der Arbeiter in Akkumulatorenfabriken). — M. Labbé, Soc. de Méd. de Paris, dec. 1901 (3 Verg. in Akkumulatorenfabriken durch Einatmen von Bleistaub). — J. W. Gill, Brit. med. Journ. 1900, may 19 (ak. Verg. einer Frau durch Verschlucken von 15,5 g Bleizucker; Heilung). — P. Lacour, Lyon méd. 1902, févr. 2, p. 149; Gaz. hebd. 1902, Nr. 12 (Trinkwasser mit 2 mg Blei im Liter vergiftete 12 Nonnen binnen 10 Jahren). — Schuler, Schweizer Korr.-Bl. 1902, Nr. 4, p. 97 (Bleiverg. bei den Blattstichwebern in Appenzell). — Heuke, B. kl. W. 1901, Nr. 17 (Bleiverg. der Flaschenkapselmacher). — Fr. Wiedmann, Chem.-Ztg.

1903, p. 299 (die gelbangestrichenen Kohinorbleistifte sind giftig). — E. v. Raumer & E. Spaeth, Z. f. Unters. d. Nahr.- u. Gen.-Mittel 1902, p. 414 (Preisselbeeren werden in glasierten irdenen Geschirren bleihaltig und dadurch giftig).

Statistisches. Tietz, Beiträge zur Statistik der Bleiverg. Diss. Leipzig 1872. — Magdeburg, Die in der Greifswalder med. Klinik von 1884—1895 behandelten Bleiintoxikationen. Diss. Greifswald 1895. — Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1898, p. 280 (die in preussischen Heilanstalten behandelten Fälle von chron. Bleiverg. des Jahres 1895). — H. Sohr, Die in der med. Klinik zu Breslau seit 1892 beob. Fälle von chron. Bleiintoxikation. Diss. Breslau 1903.

Experimentelles. Spence, Philadelphia med. Museum vol. 2, 1805, p. 250 (sehr wichtige Experimente eines Arztes an sich selbst mit Bleizucker; Bleisaum, Bleikolik, Parese der unteren Extremitäten). — Ollivier, Arch. gén. de méd. 2, 1863. — Hitzig, Studien über Bleiverg. Berlin 1868. — Heubel, siehe oben. — E. Harnack, Arch. exp. Path. Bd. **9**, 1878, p. 152. — Raimondi, Annali univ. di med. vol. **261**, 1880, p. 52 (chron. Verg. mit As, Hg, Pb). — Charcot & Gombault, Arch. de phys. norm. et path. 1881, p. 126. — M. Gombault, Arch. de Neurol. **1**, 1880—81, p. 13 u. 189. — Rud. Maier, Virch. Arch. Bd. **90**, 1882, p. 455. — Alb. Hoffa, Ueber Nephritis saturnina. Diss. Freiburg 1883, mit Tafel. — E. Gesenius, Ueber Veränderungen in Muskeln u. Knochen bei Bleiverg. Diss. Freiburg 1887. — Max Dressler, Ueber die Veränderungen des Gehirns und Rückenmarkes des Kan. bei Bleiverg. Diss. Freiburg 1887 (mit 3 Tafeln). — Ellenberger & Hofmeister, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1883. — Dieselben, Arch. für wissensch. und prakt. Tierheilk. Bd. **10**, 1884, p. 216 (Versuche an Schafen). — Edm. Coen e Giov. d'Ajutolo, Ziegler & Nauwerks Beiträge Bd. **3**, 1888, p. 449 (mit Tafel). — Ad. Lunz, Ueber das Verhalten der Elastizität der Arterien bei Verg. mit Phosphor, Quecksilber und Blei. Inaug.-Diss. Dorpat 1892 (unter Thoma). — Prevost & Binet, Revue méd. de la Suisse rom. **11**, 1889; Schm. Jb. Bd. **228**, p. 28. — B. Annino, Arch. ital. di clin. med. 1893, punt. 4 (chron. Verg. v. Hunden, Kaninchen, Ratten). — K. Schaffer, Ungar. Arch. f. Med. **2**, 1893, H. 1 (chron. Verg. mit As, Sb, Pb; Wirk. auf die Nervenzellen). — F. Nissl, Allg. Z. f. Psych. Bd. **48**, 1892, p. 675 u. Bd. **54**, 1897, p. 1. — G. Jacottet, Zieglers Beitr. Bd. **22**. — Leop. Stieglitz, Arch. f. Psych. Bd. **24**, 1892, p. 1. — C. Hirsch, Exp. Unters. zur Lehre von der Bleiniere. Diss. Leipzig 1896. — E. Harnack, D. m. W. 1897, Nr. 1. — E. Lugaro, Rivista di patol. nervosa e mentale 1897, feb. (chron. Verg. von Hunden, Veränderungen der Ganglienzellen; instruktive Abb.). — Th. E. Rybalkoff, Neurol. Cbl. 1899, Nr. 12, p. 568 (chron. Verg. von Kaninchen und Meerschweinchen; Degen. u. Vakuolenbildung in den Zellen der grauen Substanz der Vorderhörner). — Carl Oppenheimer, Zur Kenntnis der exp. Bleiverg. Diss. Berlin 1898. — L. Jores, Zieglers Beitr. Bd. **31**, 1902, p. 183. — Fasoli, Riforma med. 1903, Nr. 17—18 (chron. Verg. von Mäusen, Kan., Katzen, Hunden; Degen. des Zellprotoplasma u. Karyorhexis in Leber u. Niere). — M. Mosse, Z. f. kl. M. Bd. **50**, 1903, p. 62 (Vers. an Kan. mit Bleitriäthyl). — Gouget, Compt. rend. de la soc. de biol. 1903, p. 1659 (Vers. an Meerschweinchen; Vergrösserung der Nebenniere).

Bleiniere beim Menschen: Lépine, Gaz. méd. de Paris 1874, p. 582. — Halmagrand, Sur la goutte saturnine. Thèse de Paris 1876. — Geppert, A. Fränkel, E. Lancereaux siehe Sch. Jb. Bd. **195**, 1882, p. 122 (mein Referat). — Charcot, Leçons sur les maladies du fois et des reins. Paris 1882, p. 320. — Cornil & Brault, Journ. de l'Anat. et de Phys. 1883, Nr. 2, p. 205 (3 Fälle von Glomerulitis sat.). — E. Wagner, Nierenkrankheiten; v. Ziemssens spez. Path. und Ther. 3. Aufl. Leipzig 1882. — H. Fr. G. Goudot, Étude sur la goutte saturnine. Thèse de Paris 1883. — P. Musehold, Ueber Bleiverg. als Ursache chron. Nierenerkrankung. Inaug.-Diss. Berlin 1883; Schm. Jb. Bd. **200**, p. 129 (mein Referat). — J. G. Verdugo, Contribution à l'étude de la goutte sat. Paris 1883. — Ch. Seguin, De l'albuminurie transitoire des saturnins. Thèse de Paris 1883. — Leyden, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **7**, 1883, p. 85. — R. Virchow, B. kl. W. 1884, p. 5. — Pedell, D. m. W. 1884, p. 129. — W. Lublinski, D. m. W. 1885, p. 337. — A. Pribram, Eulenburgs Realenc. II. Aufl. Bd. 8, p. 410 und Riess, Ebenda III. Aufl. Bd. **9**, p. 211. — Da Costa, Philad. med. Times **15**, 1884, Nr. 444, p. 150. — Jul. Gayler, Zur Histologie der Schrumpfniere nach chron. Bleiverg. Diss. Tübingen 1887 und Zieglers Beitr. **2**, 1888. — L. Péano, De la goutte rénale. Thèse de Paris 1889. — M. E. G. Schrader, D. m. W. 1892, Nr. 9 (Bleiurethritis). — Lemoine & Joire, Gaz. méd. de Paris 1892,

Nr. 1. — Labadie-Lagrave, Union méd. 1892, p. 721 u. 733. — W. Ebstein, Virch. Arch. Bd. **134**, 1893, p. 541. — Frank Gallard, Monographie de la goutte saturnine. Thèse de Paris 1893, 229 ff. (mit Lit.). — F. Levison, Ztschr. f. kl. M. Bd. **26**, 1894. — H. Lüthge, Ueber Bleigicht und den Einfluss des Bleis auf die Harnsäureausscheidung. Diss. Berlin 1895; Z. f. kl. M. Bd. **29**, 1896, H. 3—4. — W. kl. Rundschau 1896, Nr. 13, p. 228. — H. Lavrand, La néphrite des saturnins. Suite de monogr. clin. 1900, Nr. 13 (Kälte, Alkohol, Terpentinöl begünstigen die Nierenwirk. des Bleis). — Carl Klieneberger, M. m. W. 1904, Nr. 8, p. 340.

Bleiamblyopie und -amaurose. Hirschberg, B. kl. W. 1883, Nr. 35 und 1884, Nr. 5. — R. Lubrecht, B. kl. W. 1884, Nr. 24, p. 370. — Stood, Arch. f. Ophthalm. Bd. **30**, 1884, p. 215. — Th. v. Schröder, Ebenda Bd. **31**, 1885, p. 229. — Weber, De l'amaurose saturnine. Thèse de Paris 1884. — Günsburg, Arch. f. Augenheilk. Bd. **20**, 1889, H. 3. — K. Ch. Lombard, Revue de la Suisse rom. 1894, Nr. 3, p. 88 (vorübergehende völlige Amaurose mit Mydriasis bei einem Bleiröhrenfabrikanten). — Klin. ther. Wchschr. 1898, Nr. 17, p. 606 (3 Formen der Sehstörung nach Blei). — Pincus, M. m. W. 1901, Nr. 33, p. 1316. — Bikler, Arch. f. Augenheilk. Bd. **40**, 1900 (Amblyopie, Hemianopsie und Hemichromatopsie). — W. Uhthoff, Gräfe-Sämisch, Handbuch der Aug. Lief. 32—34, Leipzig 1901 (wichtige Zusammenstellung). — J. Pal, Inn. Cbl. 1903, p. 417 (mit Lit.).

Encephalopathia saturnina. S. Frankenberg, Encephalop. saturnina. Würzburg 1842. — Devouges, Ann. méd.-psych. 1857, p. 521 (progr. Paralyse durch Blei). — Böttger & v. Gellhorn, Allgem. Z. f. Psych. Bd. **26**, 1869, p. 224 (Irresein durch Blei). — Kussmaul & Maier, D. Arch. f. kl. M. Bd. **9**, 1872, p. 283. — Berger, B. kl. W. 1874, p. 122. — Dowse, Brit. med. Journ. 1875, I, p. 525. — Doutrebente, Ann. méd.-psych. 1879, p. 420 (allgem. Paralyse). — Rich. Hermann, Ueber die bei Bleiverg. auftretenden Krankheiten des Gehirns. Diss. Halle 1883 (unter Seeligmüller). — Ullrich, Allgem. Ztschr. f. Psych. Bd. **39**, 1883, p. 240. — A. Mathieu & Malibram, Progrès méd. 1884, p. 827 (Hirnhämorrhagie, Hemiplegie). — Krönig, Charité-Ann. **9**, 1884, p. 154. — Racine-Caternburg, D. m. W. 1884, Nr. 10, p. 147 (Bleimanie). — Th. Oliver, Brit. med. Journ. 1885, II, p. 731 und 1891, p. 505; Medico-chir. Transact. **73**, 1890, p. 33. — A. Westphal, Archiv für Psychiatrie Bd. **19**, 1888, p. 620. — E. Parelle, De la pseudoparalysie gén. saturnine. Thèse de Paris 1889. — C. Mayer, Jb. f. Psych. **10**, 1891, Heft 1 (Bleidelirium). — Trimborn, Inn. Cbl. 1891, p. 44 (5 Fälle von Enc. sat.). — 'O Carroll, Brit. med. Journ. 1893, jan. 14, p. 66. — S. Mackenzie, Ebenda, dec. 2, p. 1202. — Ch. Vallon, Pseudoparalysies générales, saturnine et alcoolique. Paris 1893. — F. Jolly, Charité-Ann. **19**, 1894 (2 Fälle von Epilepsia saturnina). — Schachmann, Arch. gén. de méd. 1895, juin. — E. Redlich, W. m. W. 1897, Nr. 18—19 (Tabes und Poliomyelitis nach Blei). — L. J. Otis, Modern Medicine 1899, Nr. 11, p. 270 (trotz Delirien u. Konvulsionen Heilung). — G. F. Crooke, Lancet 1898, july 30, p. 255 (maniakalische Anfälle und Konvulsionen, letal endend, nach Essen von Bleipflasterpillen). — Robertson, Brain 1899, p. 203 (Histologisches). — Seydel, Vj. f. ger. M. Bd. **19**, 1900, p. 263 (Bleipsychose, mit Krämpfen einsetzend, durch Bleidämpfe). — Hahn, Arch. f. Kinderheilk. Bd. **28**, 1900, H. 3—4 (Bleieklampsie, letal verlaufend, bei einem Kinde nach Anwendung von Hebrascher Salbe wegen Ekzem). — Rob. Jones, W. m. Presse 1900, Nr. 45, p. 2066 (unter 1050 männlichen Geisteskranken waren 35 Bleikranke). — Heilbronner, Neurol. Cbl. 1901, Nr. 10. — A. Seeligmüller, D. m. W. 1902, Nr. 18. — F. Quensel, Arch. f. Psych. Bd. **35**, 1902, H. 3 (mit 2 farbigen Tafeln mit Nisslscher Färbung der Ganglienzellen). — Syllaba Lad, Casopis ces. lekaru 1903, p. 889 (Epilepsia sat.). — A. Ferenczi, Verh. d. Budapester Aerzte-Ges. vom 5. Dez. 1903 (Epilepsia sat.). — Weitere Lit. ist bei Quensel aufgeführt.

Bleilähmung. E. Remak siehe oben. — Duchenne, Electrisation localisée, 3 édit. (Paris 1872), p. 671. — C. Westphal, Arch. f. Psych. Bd. **4**, 1874, p. 776 (mit Abb.); Bd. **6**, 1876, p. 802; Bd. **19**. — C. Friedländer, Anat. Unters. eines Falles von Bleilähmung nebst Begründung der myopathischen Natur dieser Affektion. Diss. Berlin 1879. — v. Monakow, Arch. für Psych. Bd. **10**, 1879, p. 495. — N. Popow, St. Petersb. m. W. 1881, Nr. 36, p. 312 u. Virch. Arch. Bd. **93**, 1883, p. 351. — S. G. Weber, Arch. of Med. **19**, 1882, p. 24. — Sajous, Arch. of Laryngology **3**, 1882, jan. (Kehlkopflähmung). — J. B. Duplaix, Arch. gén. de Méd. 1883, nov. — J. N. Oeller, Zur path. Anatom. der Bleilähmung. München 1883 (mit Tafel). — Erb, B. klin. W. 1884, p. 110. — H. D. Chapin, New York med. Rec. 1884, may 17 (Bleilähmung bei Kindern). — O. Sei-

fert, B. kl. W. 1884, p. 555 (Kehlkopflähmung). — Fr. Schultze, Arch. f. Psych. Bd. **16**, 1885, p. 719. — H. Oppenheim, Ebenda p. 476. — O. Vierordt, Ebenda Bd. **18**, 1887, p. 48. — Hertel, Charité-Annalen Jg. **15**, 1891. — Dejerine-Klumpke, Des polynévrites en général et des paralysies et atrophies saturnines en particulier. Paris 1889, 295 ff. (ungemein wichtig, namentlich was die seltenen Formen z. B. vom Typus Duchenne-Aran anlangt). — G. L. Walton, Boston med. and. surg. Journ. 1890, **2**, 18 (Pseudo-tabes). — H. Eichhorst, Virchows Arch. Bd. **120**, 1890, mit farb. Tafel (Schwund des Achsencylinders und der Markscheide; Kernanhäufung in der leeren Schwannschen Scheide; Muskulatur aber intakt). — Saundby, Lancet 1891, **1**, p. 2 (Hemiplegie mit spastischen Kontrakturen). — Girat, Union méd. 1891, Nr. 55 (Hemichorea sat.). — S. G. Webber, Boston med. and surg. Journ. 1891, **2**, 18. — M. Rister, Ueber Bleilähmung u. deren Behandlung. Diss. Tübingen 1891. — Hertel, Charité-Ann. **15**, 1891 (Lähmung des Facialis und Hypoglossus durch Blei, Hemianopsie etc.; Heilung). — G. Weill, Zur Frage von der Lokalisation der Bleilähmung. Strassburg 1892. — Semmola, Bull. de l'ac. de méd. 1892, Nr. 45 (der konstante Strom beseitigt die Bleilähmungen und begünstigt die Bleiausscheidung). — Gumpertz, D. m. W. 1892, Nr. 33. — M. Bernhardt, B. kl. W. 1894, Nr. 12 (Widerlegung von Gumpertz). — Goldflam, D. Z. f. Nervenheilk. **3**, 1893, p. 343. — Jolly, D. m. W. 1893, Nr. 5. — R. Goetze, Die Bleiverg. Die Unzulänglichkeit der anat. Unters. des Nervensystems und die Notwendigkeit einer chem. Analyse des Nervenstoffwechsels und der Nervensubstanz. Würzburg 1893. — Derselbe, Würzburger med. phys. Verhandl. 1893, Nr. 8. — L. Müller, siehe oben (Abducenslähmung und Stauungspapille). — Newmark, Schm. Jb. Bd. **249**, 1895, p. 247 (Bleilähmung der Kinder fängt an den Beinen an). — Posselt, W. m. W. 1895, p. 966. — Mannaberg, W. kl. W. 1896, Nr. 52. — Chvostek. Neurol. Cbl. 1897 (Bleilähmung der Hirnnerven durch Hirnödem). — Ceni, Arch. f. Psych. Bd. **29**, 1897, p. 566. — A. Elschnig, W. m. W. 1898, Nr. 27—29 (Zusammenstellung von 16 Fällen von Augenmuskellähmung). — Rybalkoff, siehe oben (bei Tieren befällt die Bleilähmung die hinteren Extremitäten vor den vorderen). — Fr. Schultze, Bleilähmung, in Lehrb. d. Nervenkr. Bd. **1** (Stuttgart 1898), p. 127 (mit Abb.). — Sarbô, D. Z. f. Nervenheilk. Bd. **19**, 1901 (spinale Muskelatrophie durch Blei). — G. Köster, M. m. W. 1902, Nr. 15—16; D. m. W. 1902, Nr. 8, Vereinsbeil. p. 60 (2 Fälle von Lähmung des Nervus tibialis durch Blei).

Blutwirkung. Annino, siehe oben (aus den in der Milz auftretenden grossen Mengen von Hämosiderin schliesst er auf massenhaften Untergang von roten Blutkörperchen). — E. Grawitz, D. m. W. 1899, Nr. 36 (körnige Degen.). — M. Litten, ebenda Nr. 44 (Färbung mit Methylenblau). — Ebenda, Vereinsbeil. über die Sitz. des Vereins f. inn. Med. zu Berlin am 30. Nov. 1899. — Hamel, D. Arch. f. kl. Med. Bd. **67**, 1900, H. 3—4 (die körn. Degen. kommt besonders bei Bleiverg. vor). — H. Strauss & R. Rohnstein, Die Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien. Berlin 1901, Nr. 5; St. Petersb. m. W. 1901, Nr. 26. — J. Sabrażcs & Bourret, Hématies à granulations basophiles dans l'empoisonnement par l'extrait de saturne. Bordeaux 1901. — E. Grawitz, D. med. W. 1901, Nr. 52 (Blei ist ein plasmotropes Gift). — White, Pepper & Stengel, Americ. Journ. of the med. sc. 1901, sept.; 1902, may. — Alb. Keil, Arch. internat. Pharm. **10**, 1902, p. 121 (wir konnten für verschiedene Tierklassen die spezifische Wirk. des Bleis auf die roten Blutkörperchen bestätigen). — Alfr. Wolff, B. kl. W. 1902, Nr. 36, p. 840. — W. Löwenthal, D. med. W. 1902, Nr. 15. — J. Jores, Zieglers Beitr. Bd. **31**, 1902, p. 195 (starke Abnahme der roten Blutkörperchen bei mit Blei verg. Kaninchen). — O. Boellke, Virch. Arch. Bd. **176**, 1904, p. 47 (bei 40 Bleikranken fand sich die Degeneration). — D. J. Milton-Miller, Ther. Gaz. 1904, Nr. 8, p. 513.

Wirkung auf andere Organe. E. Galvagni, Rivista clinica 1884, fasc. 3 (Mesenteritis saturnina). — Joël-Julien-Emile Mesny, Contribution à l'étude de l'histologie et de l'étiologie du lisère de Burton. Thèse de Bordeaux 1893 (mit Tafel des histol. Verhaltens des Bleisaums und mit weiterer französischer Lit.). — Annino, siehe oben (schwere Endarteriitis bis zum völligen Verschluss des Lumens). — Anker, B. kl. W. 1894, 25. Sept. (hereditäre Bleivergiftung). — J. V. Thielemans, Des manifestations parotidiennes du saturnisme. Thèse de Paris 1895. — Borgen, D. Arch. f. kl. M. Bd. **56**, 1896, H. 3—4 (beim Bleikolikanfall des Menschen ist der Blutdruck für 1—4 Tage stark erhöht). — L. Alvazzi-Delfrate, Gazz. med. di Torino 1897, Nr. 7 (2 Fälle von Duodenalulcus durch Bleiverg.). — H. Ruge, D. Arch. f. kl. M. Bd. **58**, 1897, H. 2—3 (bei 7 Patienten

wurde der Bleisaum anatomisch untersucht; das Blei sitzt in den Spitzen der Papillen im Endothel der Kapillaren). — G. Engel, De l'intoxication saturnine. Toulouse 1901. — H. Bernard, Sur la colique de plomb. Paris 1901. — Derselbe, Gaz. hebd. de mèd et de chir. 1901, Nr. 10 (verschiedene Formen der Bleikolik werden unterschieden). — Seeligmüller, M. m. W. 1901, Nr. 25, p. 1035. — Buttermann, D. Arch. f. kl. M. Bd. **74**, 1902, H. 1—2 (bei Bleivergiftung war der Blutdruck unverändert). — Mosse, siehe oben (Degeneration und Bleigehalt des Ganglion coeliacum). — Fasoli, siehe oben (Fettdegeneration der Leber, multiple Blutungen etc.). — Gouget, siehe oben (Vergrösserung der Nebennieren und honigwabenartige Veränderung der Intima der Aorta). — Holger Trautner, Nord. medicinskt Archiv Bd. **37**, 1904, Afd. 2, Nr. 7 (Obstipation kann durch Bact. coli comm. Gicht veranlassen).

Therapeutisches. M. Melsens, Mémoire sur l'emploi de la jodure de potassium pour combattre les affections saturnines, mercurielles etc. Mémoires couronnés et autres mémoires publiés par l'acad. roy. vol. **17**, Bruxelles 1865; ferner Annales de Physique et de Chim. [3. sér.] T. **26**. — Wm. Pepper, Philad. med. and surg. Rep. 1880, may 22, p. 441 (Strychnin bei Bleilähmung). — A. Serafini, Il Morgagni 1884, Nr. 11—12 (der konstante Strom wirkt heilend und entbleiend). — Semmola, Gaz. des hôp. 1892, p. 1201 (dasselbe). — J. Mitchell Bruce, Practitioner 1886, p. 321 (Hyoscin). — Harnack, siehe oben (Atropin). — V. Lehmann, siehe unten. — Tedeschi, Giorn. intern, delle science med. 1889, Fasc. 6. — S. Bokai, Pester med.-chir. Presse 1891, Nr. 35 (Morphin). — Devic & Chatin, Province méd. 1892, Nr. 45 (Antipyrin). — E. Weill, Ebenda, 1892 déc. (das schon 1616 von Citois glasweis empfohlene Olivenöl). — T. Marchet, Thèse de Lyon 1893 (2 Gläser Olivenöl täglich). — Combemale, Gaz. méd. de Paris 1893, p. 447 (dasselbe). — Peyron, Compt. rend. de la soc. de biol. 1894, avril 28 (Schwefelnatrium innerlich). — Elsaesser, Viertelj. f. g. M. Bd. **25—26**, 1903 (in den Bleihütten wirkt Milchtrinken sehr gut; Schwefelsäurelimonade nützt wenig; Schnaps schadet sehr). — Breiger, Med. Woche 1902, p. 375 (Blaulichtbehandlung). — F. Blum, W. m. W. 1904, Nr. 13 (Akremninseife).

Hygienisches. K. B. Lehmann, Vortrag auf der 26. Vers. d. D. Vereins f. öff. Ges. zu Rostock am 19. Sept. 1901. — Derselbe, Hyg. Rundschau 1902, Nr. 16. — A. Heffter, Die chron. Bleiverg. im Malergewerbe. Bern 1903. — L. Lewin, D. m. W. 1904, Nr. 25, p. 905. — G. Giusti, Bollet. chim. farm. 1904, fasc. 13, p. 457 (Porzellanglasur giebt Blei ab). — Soziale Praxis 1904, 21. Jan. (Petition an den Reichstag, Bleifarben zu verbieten).

Bleiröhren. C. Schneider, Arch. der Pharm. 1884, März, p. 184. — C. Heyer, Ursache und Beseitigung des Bleiangriffes durch Leitungswasser. Chem. Untersuch. aus Anlass der Dessauer Bleiverg. im Jahre 1886. Mit Tafel. Dessau 1888. — R. Wolffhügel, Arb. aus dem Kaiserl. Ges.-Amt Bd. **2**, 1887, p. 112 und 484 (mit Lit.). — K. v. Knorre, Z. des Ver. der Ing. **36**, 1887, p. 114. — M. T. Lecco, Chem.-Ztg. 1893, Nr. 78. — B. Proskauer, Z. f. Hyg. und Inf. Bd. **14**, 1893, p. 292. — U. Antony & T. Benelli, Gazz. chim. **26**, 1896, p. 275. — Tergast, Z. f. Medic.-Beamte 1899, Nr. 6. — Bisserié, Bull. des sc. pharmacol. 1900. — O. Buttenberg, Gesundheits-Ing. 1903, p. 240. — Gg. Kühnemann, Vj. f. ger. Med. Bd. **27**, 1904, p. 314. — Guldensteeden-Egeling, Pharm. Weekbl. 1904, Nr. 26.

Chemisches. Eric Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Diss. Dorpat 1860. — Gusserow, Virch. Arch. Bd. **21**, 1861, p. 443 (Bleisulfat ist resorbierbar; die Ablagerung erfolgt namentlich in Knochen und Muskeln). — Méhu, Bullet. gén. de thér. jan. 30 1870 (das Blei wird bei Menschen durch die Haut abgeschieden). — Heubel, siehe oben. — Alb. Annuschat, Arch. exp. P. Bd. **7**, 1877, p. 46 (Galle) und Bd. **10**, 1879, p. 261 (Harn). — Vict. Lehmann, Ueber den Nachw. des Bleis im Org. sowie über seine Verteilung und Ausscheidung. Diss. Berlin 1882 und Z. f. physiol. Ch. Bd. **6**, p. 1 (bei einem Kaninchen fand sich in 100 g Leber nur 1 mg Blei, in 100 g Galle aber 12,5 mg). — Monnereau, Recherches expérim. sur le rôle de l'absorption cutanée dans l'intoxication et la paralysie saturnines. Paris 1883. — Du Moulin, Bullet. de l'acad. de méd. de Belgique **18**, 1884, Nr. 10, p. 1089; Nr. 11, p. 1148 (Schwefelalkalien schwärzen die Haut von Bleikranken). — Méhu, Ebenda Nr. 12, p. 1181 (über dasselbe). — Du Moulin, Annales et Bullet. de la soc. de méd. de Gand, 1884, nov. — Ellenberger & Hofmeister, Arch. f. Tierheilk. Bd. **10**, p. 216; Cbl. für Veter.-Wiss. 1885. — Cl. Winkler, Chem.-Ztg. 1888, Nr. 75 (Ermittelung des Bleigehaltes von Zinnlegierungen). — Prevost & Binet, siehe oben. — L. Jores,

Ueber das Auftreten von Blei im Harn bei Nervenkrankheiten. Bonn 1889. — K. Miura, B. kl. W. 1890, Nr. 44 (Bleiausscheidung durch die Haut). — Yvon, Journ. de Pharm. et de Chim. **19**, 1889, p. 18. — R. Goetze, siehe oben. — J. Dixon Mann, Brit. med. Journ. 1893, febr. 25, p. 401 (Ausscheidung). — L. K. Frankel, Ther. Gaz. 1893, p. 155 (Nachw. im Harn). — Annino, siehe oben. — Stokvis & Binnendyk, Malys Jbt. 1893, p. 593 (im Harn bei Bleikolik Hämatoporphyrin). — A. A. Beissat, Étude sur l'albuminurie dans le saturnisme. Thèse de Paris 1894. — H. Surmont & J. Brunelle, Arch. gén. de Méd. 1894, juillet-août, p. 5 u. 184 (Stoffwechselversuche bei Bleikolik: nach Noorden voller Fehler). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. u. Inf. Bd. **16**, p. 315 (Chromblei ist resorbierbar und hat Bleiwirkungen). — Derselbe, Hyg. Rundschau Bd. **5**, Nr. 21; Arch. f. Hyg. u. Inf. Bd. **16**, p. 347 (Bleisulfat wird resorbiert und wirkt giftig). — Kionka, D. m. W. 1896, Nr. 18 (über dasselbe). — All. S. Cushman & J. Hayes-Campbell, Journ. of the Americ. Chem. Soc. **17**, 1895, p. 900 (massanalyt. Bestimmung des Bleis). — A. Longi & L. Bonavia, Gazz. chim. ital. **26**, 1896, p. 327 (über dasselbe). — Baum & Seliger, Arch. f. Tierheilk. Bd. **21**; Virch. Jbt. 1895, I, p. 346. — J. H. Abram, Lancet 1897, 16 jan. (Nachw. des Bleis nach der modif. Methode von v. Jaksch mittels Niederschlagens auf blankem Magnesium). — H. Ruge, siehe oben (in Schnitten durch den Bleisaum bringt H_2O_2 Entfärbung hervor, da das Sulfid in Sulfat übergeht). — Nakarai, D. Arch. f. kl. M. Bd. 58, 1897 (Hämatoporphyrinurie nach Blei u. anderen Schädlichkeiten). — Hugouneng, Journ. de Pharm. et de Chim. 1898, p. 529 (quant. Best. des Pb in den einzelnen Organen). — A. Lesser, Vj. f. ger. M. Bd. **16**, 1898, p. 138 (quant. Best. in den Organen von 3 Menschen). — C. Oppenheimer, Zur Kenntn. der exp. Bleiverg. Diss. Berlin 1898. — G. Meillère, Rép. de Pharm. 1901, Nr. 5 (elektrolytischer Nachw.). — O. Minkowski, Die Gicht. Wien 1903 (behandelt auch die Bleigicht).

Anhang. Es sei mir verstattet hier kurz das Thallium und Gallium abzuhandeln, obwohl sie chemisch nicht in dieselbe Gruppe wie das Blei gehören.

Das **Thallium** findet sich im Crookesit, in einigen Schwefel- und Kupferkiesen, in der Nauheimer Soole, im Sylvin und Karnakit etc. Es ist chemisch charakterisiert durch die schön grüne Färbung, welche es nicht leuchtenden Flammen gibt. Das Spektrum dieser Flammen zeigt eine grüne Linie; der Name Thallium ist von der griechischen Bezeichnung der grünen Farbe hergeleitet. Ebendaher hat auch das künstliche Alkaloid Thallin seinen Namen. Chemisch und pharmakologisch haben Thallium und Thallin gar nichts mit einander gemein. Von Schwefelammon wird das Thallium aus den Lösungen seiner Salze als schwarzes Thallosulfid Tl_2S ausgefällt. Unter Umständen kann sich diese Verbindung auch im Tierkörper, entsprechend dem Schwefelblei, bilden. Aeltere Versuche über Thallium liegen von Lamy, Paulet, Grandeau, Stadion, Marmé, Bence Jones, Rabuteau, Lingelsheim etc. vor. Marmé wies den Uebergang des Giftes in Harn, Kot, Galle, Milch, Thränenflüssigkeit, Konjunktivalsekret, Mundsekret, Trachealschleim, Magensekret und in die Perikardialflüssigkeit nach. Ich selbst habe das Gift mit Luck und mit Keil geprüft. Wie wir fanden, ist es fast so giftig wie das Blei. Es schädigt die Niere und das Blut und bedingt kleine Blutaustritte in die Magendarmschleimhaut. Durch diese drei Wirkungen wird eine gewisse Aehnlichkeit mit Blei bedingt, und darum reihe ich dieses Gift dem Blei an. Keil konnte die durch Thalliumsalze bedingte körnige Degeneration der roten Blutkörperchen nicht von der durch Blei hervorgerufenen unterscheiden. Auch Mattigkeit, Ataxie und Muskelschwäche tritt bei Tieren nach beiden Giften ein. Vor dem Tode können auch Konvulsionen eintreten. Am Transport des Metalles im Organismus können sich

wie bei andern Schwermetallen Phagocyten beteiligen. Bei brechfähigen Tieren kommt es nach subkutaner oder intravenöser Applikation geeigneter Doppelsalze zu Erbrechen; tetanische Darmkontraktionen konnten bei eröffneter Bauchhöhle jedoch im Gegensatz zum Blei nicht wahrgenommen werden. Das Herz wird rascher gelähmt als beim Blei. Bei ganz kleinen, mehrfach gereichten Dosen leidet die Ernährung der Tiere und insonderheit auch die der Haut, ja es kommt z. B. bei Mäusen (Buschke) und bei Kaninchen (Bettmann) zum Haarausfall (Alopecia arteficialis). Phthisiker, denen man gegen die Schweisse Thallium aceticum innerlich in Dosen von 0,1 g gereicht hatte, erkrankten ebenfalls an Alopecie (Combemale, Vassaux, Huchard, Jeanselme, Giovanni) sowie an lanzinierenden heftigen Schmerzen im Bauch und den unteren Extremitäten. Wie giftig das Thallium ist, geht daraus hervor, dass das Fleisch eines an Thalliumverg. gestorbenen Hahnes elf damit gefütterte Ratten tötete. Dies stimmt zu der Angabe von Marmé, dass das Gift besonders in der Muskulatur sich ablagert. Die Schweissabsonderung des Menschen wird durch Thalliumsalze stark herabgesetzt; dies hat zur therapeutischen Verwertung Anlass gegeben.

Lit. Marmé, Götting. gel. Anzeigen 1867, Nr. 20, p. 397. — Wold. Luck, Beiträge zur Wirkung des Thalliums. Diss. Dorpat 1891 (hier auch die ältere Lit.) — Blake, Compt. rend. T. **111**, 1890, p. 57 (redet von „Systemen harmonischer Schwingungen“, denen die Giftigkeit der Talliumsalze zukommen soll). — H. Baubigny, Ibid. T. **113**, 1891, p. 544 (quantitative Bestimmung mit Hülfe von Jodkalium). — F. Santori, Bollet. dell' acc. med. di Roma, **18**, 1893, fasc. 8 (Thalliumsalze gehen ins Blut und in den Harn über). — J. Combemale, Bullet. de l'ac. de méd. **29**, 1898, p. 192. — M. H. Huchard, ebenda p. 572. — L. Vassaux, L'acétate de thallium en thérapeutique. Thèse de Paris 1898. — E. Jeanselme, Ann. de dermat. et de syph. **9**, 1898, p. 999. — S. Giovannini, Dermatol. Zeitschr. Bd. **6**, 1899, p. 695. — Buschke, B. kl. W. 1900, Nr. 53. — H. Castex, Etude toxicol. des sels de thallium et en particulier du sulfate. Toulouse 1901. — Bettmann, Dermatol. Cbl. 1901, Okt. — v. Thomas, Compt. rend. **130**, 1901, p. 1316 (quant. Best. des Thalliums mittels Bromgoldsäure). — Alb. Keil, Arch. internat. Pharm. **10**, 1902, p. 133.

2. Das **Gallium** gehört chemisch in dieselbe Gruppe wie das Thallium. Ueber seine Wirkung finde ich nur eine kurze Notiz von Rabuteau, nach der es ein Muskel- und Herzgift ist. Ich zweifle nicht, dass es auch auf das Blut schädigend einwirkt und somit auch in pharmakologischer Hinsicht neben das Thallium gestellt werden kann.

Lit. Rabuteau, Compt. rend. de la soc. de biol. 1883, p. 310.

5. Wismutverbindungen.

Vork. Das Wismut kommt in der Natur hauptsächlich gediegen vor; es findet sich ferner als Wismutocker Bi_2O_3, Wismutglanz Bi_2S_3, Kieselwismut $Bi_4(SiO_4)_3$ und als Tetradymit $Bi_2T_3 + Bi_2S_3$. Aus diesen Erzen wird es durch Rösten und Reduktion des gewonnenen Oxydes dargestellt. Es gehört chemisch in eine Gruppe mit Vanadin, Niob und Tantal; pharmakologisch ähnelt es teils dem Quecksilber, teils dem Blei und wird daher am besten im Anschluss an letzteres besprochen.

Aet. Von den Verbindungen des Wismut kam früher in Deutschland nur das in Wasser unlösliche basisch salpetersaure Wis-

mut $Bi(OH)_2NO_3 + BiONO_3$, Bismutum subnitricum s. Magisterium Bismuti, als Arzneimittel häufiger zur Verwendung. In andern Ländern existierte unter den offizinellen Präparaten auch ein wasserlösliches Bismutum citricum sowie ein Bismutum citricum cum Ammonio citrico. Seit einem Jahrzehnt haben das Bismutum subgallicum, welches den Patentnamen Dermatol führt, und das Bismutum salicylicum sich in den Arzneischatz vieler Länder eingebürgert. Das Oxyjodid des basisch gallussauren Wismuts kommt als Airol in den Handel. Das basisch kohlensaure Wismutoxyd und das basische Chlorid dienen als Schminke, da sie eine elegante weisse Farbe haben. Zu Vergiftungen hat namentlich das Subnitrat Anlass gegeben und zwar weniger bei innerlicher als bei äusserlicher Verwendung. Letztere, d. h. die Benutzung zum Wundverband, war in früheren Jahrzehnten unbekannt; sie wurde durch Kocher 1882 aufgebracht und zunächst von Riedel, Langenbeck und Hahn nachgeahmt und empfohlen. Bald jedoch wurden dabei üble Nebenwirkungen ja echte Vergiftungen von Pott, Kerner, Kocher, Riedel etc. beobachtet und ein Fall verlief sogar letal. Bei innerlicher Darreichung in chemisch reiner Form kann man kurze Zeit hindurch das Subnitrat nach Trousseau, Desayvie, Moneret und anderen pro Tag in Dosen bis zu 30 g eingeben; die in früheren Zeiten nach viel kleineren Dosen beobachteten Vergiftungen beruhen auf Verunreinigung mit Arsen, Antimon, Tellur, Blei, die gerade bei diesem Metalle recht häufig waren, ja noch heute in einzeln Ländern sind. Hierher gehört auch das üble Riechen der Exspirationsluft, was man als Wismutatem bezeichnet hat, was aber nur bei tellurhaltigen Präparaten vorkommt. Vergl. oben S. 33.

Wirk. Akute Vergiftungen durch Wismut kommen in praxi nicht vor, können an Tieren aber durch Einspritzung löslicher Doppelsalze erzeugt werden. Sie töten, ohne anatomische Veränderungen verursachen zu müssen, sehr rasch. Die kleinste tödliche Dose Bi beträgt bei subkutaner Einspritzung pro kg Hund und Katze 6 mg, pro kg Kaninchen aber das Vierfache davon. Diese Zahlen zeigen, was der Praktiker oft nicht genügend beachtet, dass das Bi recht giftig ist, wofern es ins Blut gelangt! Bei innerlicher kurzdauernder Eingabe unlöslicher Salze liegen die Verhältnisse natürlich wesentlich anders. Unter der Einwirkung der Salzsäure des Magens wird von dem eingegebenen Subnitrat und analogen Salzen nur wenig gelöst und dem Blute zugeführt; die weitaus grösste Menge kommt in den Darm, wo sie den Schwefelwasserstoff absorbiert und im Kot, ohne resorbiert gewesen zu sein, als Schwefelwismut wieder erscheint. Auf die normale Haut wirken die oben genannten Präparate scheinbar nicht schädlich, so dass gegen ihre Anwendung als Schminke bisher kein Einspruch erhoben wurde. Von wunden Flächen jedoch wird die von Kocher und anderen benutzte 1—10%ige Schüttelmixtur zum Teil in ein lösliches Albuminat umgesetzt und resorbiert. Das Gleiche gilt von Salben aus Bism. subnitr., welche auf Verbrennungswunden gebracht werden, und von Airolemulsionen, welche in Senkungsabscesse gespritzt werden. In allen diesen Fällen erfolgt subakute Verg. Die dabei auftretenden Vergiftungserscheinungen wurden erst nach Tierversuchen mit löslichen Wismutdoppelsalzen verständlich, wie solche namentlich von H. Meyer & Stein-

feld in Dorpat angestellt worden sind. Wenn man Säugetiere oder Vögel durch subkutane oder intravenöse Injektionen von Wismutsalzen vergiftet, so zeigt sich diesen Autoren zufolge, deren Angaben in meinem Institute von Schmelzer nachgeprüft, zum Teil bestätigt und vervollständigt wurden, nach dem unter Krämpfen erfolgten Tode in der Regel nach Ablauf von mindestens 25—48 Stunden bei der Sektion der Dickdarm nebst Anhängseln intensiv geschwärzt und oft von grossen nekrotischen Herden durchsetzt, während Magen und Dünndarm makroskopisch ein relativ normales Aussehen darbieten. Die chemische Untersuchung von Intestinalwand und Inhalt ergiebt nun, dass bei Hunden, Katzen und Hühnern im gesamten Verdauungskanal Wismut ausgeschieden wird, jedoch die bei weitem grösste Menge im Dickdarm und seinen Appendices, wo das Bi nach Meyer & Steinfeld in Form der Schwefelverbindung gefunden wird. Um zu entscheiden, ob die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff auf die Grösse der Wismutausscheidung von Einfluss ist, wurden den mit Wismut vergifteten Versuchstieren Schwefelpräparate per os beigebracht. Es zeigte sich nun auch der Magen tief schwarz pigmentiert und mehr oder weniger auch der Dünn- oder Dickdarm, gleichzeitig auch die Gesamtwismutausscheidung in den geschwärzten Teilen gegen sonst erheblich gesteigert. Es scheint demnach, so folgern Meyer & Steinfeld, in der That die Anwesenheit von H_2S die Ausscheidung des Bi insofern zu begünstigen, als das in den Darmkapillaren cirkulierende Metall in unlöslicher Form niedergeschlagen und festgehalten werde, um dann als störender Fremdkörper ausgestossen zu werden, während es sonst in den Blutkreislauf zurückkehrend, zum grössten Teile den Weg durch die Niere nähme. Da ferner fast immer an den tiefer geschwärzten Teilen, und bei den Versuchen mit Schwefelpräparaten auch im Magen nekrotische Herde, Geschwüre und Substanzverluste gefunden wurden, dagegen fast nie an anderen Stellen, scheine die parenchymatöse Fällung des Wismuts und die dadurch gesetzte Verstopfung der kleinsten Gefässe und Kapillaren die Ursache davon zu bilden. Eine Bestätigung dieser ganzen Deduktion ziehen die genannten Autoren aus Versuchen, wo durch gleichzeitige interne Einführung von Bi-Salzen der Schwefelwasserstoff im Darmkanal absorbiert und unschädlich gemacht wurde, und wo sich alsdann nach intravenöser Verg. weder Schwärzung noch Entzündungsprozesse im Darmkanal soll haben nachweisen lassen. Wahrscheinlich bestehen, so meint H. Meyer, ganz ähnliche Beziehungen zwischen Darmfäulnis (Anwesenheit von H_2S), Schleimhautentzündung und Nekrose auch bei der Quecksilbervergiftung, wo diese Beziehung von weit grösserer praktischer Bedeutung ist, als bei der relativ sehr seltenen Wismutvergiftung. Wie wir S. 328 besprochen haben, hat Almkvist für das Quecksilber sich vor kurzem durchaus im Sinne von Hans Meyer ausgesprochen. Nach den Untersuchungen meines Institutes lässt sich betreffs der Wirkung der Wismutpräparate auf Wundflächen oder intakte Schleimhäute sagen, dass weder in Wasser unlösliche, noch in Wasser lösliche Wismutpräparate, noch organisch saure Doppelsalze an sich an der Applikationsstelle irgend welche mikroskopisch auffällige pathologisch-anatomische Veränderungen hervorzurufen brauchen. Ausgenommen hiervon sind diejenigen anorganischen Neutralsalze des Wismuts, welche wie das neutrale salpeter-

saure Wismut, schon ihrer leichten Zersetzlichkeit und starken Säureabspaltung wegen stark ätzen müssen. Die Heilwirkung, welche Wismutpräparate, insbesondere das Mag. Bismuti, auf Wundflächen ausüben, lässt die Erklärung zu, dass diese Wismutpräparate lediglich vermittelst ihrer physikalischen Eigenschaften nützlich wirken, d. h dadurch, dass sie vermöge ihrer Schwere und feinen Verteilung sich fest in die feinsten Spalten der Wunden hineinsenken und die Wundsekrete einsaugen. Die eigentümlich trockene Beschaffenheit, welche Wunden nach Bestreuen mit Mag. Bismuti zeigen, verhindert dann das Gedeihen der Eitererreger etc. Die therapeutische Wirkung derjenigen Wismutpräparate, in denen das Wismut mit antiseptisch wirkenden Komplexen (Phenolen, Gallussäure, Salicylsäure) verbunden ist, lässt sich ferner darauf zurückführen, dass letztere unter gewissen Verhältnissen in grösserer oder geringerer Menge abgespalten werden. In diesem Falle spielt das Wismut nur die Rolle einer vermittelnden Substanz. Erst in dritter Linie dürfte eine chemische Wirkung des Wismuts selbst in Betracht kommen, indem durch Umsetzung seiner Präparate mit den Stoffen der Wundsekrete, der Zerfallprodukte abgestossener Zellen, des Schleimes etc. gewisse albuminatartige Verbindungen entstehen, die sich auf der Oberfläche der Wunden niederschlagen, dort fest haften und so protektiv-astringierend wirken. Das Wismut kann sowohl aus seinen in Wasser löslichen, als auch aus seinen in Wasser unlöslichen Präparaten, insonderheit aus Mag. Bism., Dermatol, Airol, Xeroform, Wismut-Phenolen etc., sowohl von Wundflächen oder vom subkutanen Gewebe, als auch vom Magendarmkanal aus, wahrscheinlich selbst bei intakter Schleimhaut des letzteren resorbiert werden. Die Resorption kann bei jedem dieser Präparate bei längerer Darreichung so reichlich sein, dass schliesslich eine subakute Vergiftung entsteht. Die unlöslichen Verbindungen müssen zur Resorption innerhalb des Organismus natürlich erst in lösliche bezw. resorbierbare Formen übergeführt werden. Hierbei spielt wahrscheinlich der Magensaft eine wichtige Rolle, falls die Darreichung eine innerliche war. Das in Wasser lösliche kolloide Wismutoxyd, welches unter dem Namen Bismon in den Handel kommt und ungefährlich sein soll, ist besonders leicht resorbierbar. Die Theorie, dass die Dickdarmveränderungen lediglich auf Schwefelwasserstofffällung des gelöst zirkulierenden Metalles zu stande kommen, müssen Schmelzer und ich bis zum gewissen Grade einschränken, denn es liess sich nachweisen, dass auch bei der Gans, welche keine Schwefelwasserstoffbildung im Darme hat, die Veränderungen nicht fehlen. Es liess sich ferner nachweisen, dass meine Theorie des Transportes der Metalle durch Phagocyten an die Schleimhautoberfläche des Dickdarms sich gerade für das Wismut mit aller Sicherheit nachweisen liess. In diesen Phagocyten tritt aber auch, ohne dass Schwefelwasserstoffgas hinzugelangt, Dunkelfärbung des Metalles ein. Endlich konnten wir nachweisen, dass die verschiedenartigsten Epithelzellen, wie z. B. die des Dünndarms und die der Leber und Niere, wo auch nach Meyer von Schwefelwasserstoffwirkung keine Rede sein kann, durch das Metall als solches bei der Ausscheidung erkranken.

Sympt. Bei den mit Wismut behandelten chirurgischen Patienten kam es zu akuter, der merkuriellen sehr ähnlichen Stomatitis mit Sali-

vation, Foetor, Schwellung des Zahnfleisches, der Zunge, der Speicheldrüsen, der Wangen- und Rachenschleimhaut, zu Lockerung der Zähne, Schwarzfärbung des Zahnfleischrandes und Ulceration im Munde, nach deren Heilung die befallenen Schleimhautpartien geschwärzt blieben. Ferner entstand Darmkatarrh und Nephritis vom Charakter der Sublimatniere. In die Pleurahöhle gebracht, rief es bei Menschen Pleuritis, in der Bauchhöhle weitgehende Verklebungen der Darmschlingen und je nach der Dicke der Auflagerung Entzündung, selbst Perforation des Darmes hervor. An Tieren treten namentlich bei protrahierter Verg. auch Krämpfe auf. Mory deutet dieselben durch Reizung der peripheren Enden der motorischen Nerven, Steinfeld dagegen mit Recht zentral. Bei einem meiner Patienten, welcher irrtümlich einen ganzen Esslöffel Bism. subn. eingenommen hatte, kam es nur zu Erbrechen und Appetitlosigkeit. Ein von Aemmer beschriebener Fall betraf einen 39jährigen Mann mit tuberkulösem Senkungsabscess, in welchen etwa 35 g einer 10 % Airolemulsion mit Glycerin und Ol. Oliv. zu gleichen Teilen gespritzt wurden. Nach drei Tagen klagte Patient über Kopfweh, Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Brechreiz; Stuhlgang etwas angehalten, Temperatur afebril; starke Schwellung beider Lippen; es besteht starker, faulig riechender Foetor ex ore. Der Zahnfleischrand zeigte eine graublaue Verfärbung, und auch die Schleimhaut des harten Gaumens in der Umgebung der Zähne sah etwas bläulich aus, ebenso wie der Zungenrand; die Zunge schmierig belegt. An der Schleimhaut der Wange und der Oberlippe, entsprechend der Berührungsfläche mit den Zähnen, zeigte sich etwa ½ cm breiter, dunkelblauschwarzer Streifen; die Schleimhaut der Unterlippe in ihrer ganzen Ausdehnung mit dunkelblauschwarzen Flecken bedeckt, in deren Centrum bei einzelnen kleine, schmierig belegte Ulcera. Die Zähne gelockert, schmerzhaft; die submaxillaren Lymphdrüsen geschwollen, druckempfindlich. Obwohl der Abscess geöffnet und alles noch vorhandene Airol entfernt wurde, schwanden die Munderscheinungen doch erst nach 4 Wochen gänzlich. In einem von Dreesmann beobachteten Falle kam es bei einem Manne, dessen Brandwunden mit 10%iger Subnitratsalbe verbunden worden waren, zur Abscheidung eines schwarzen Sedimentes im Harn und nach 3 Wochen zu Mundveränderungen analog den eben beschriebenen. Die Pigmentation des Mundes schwand erst nach 6 Monaten. — Die Ausscheidung des resorbierten Wismuts erfolgt durch den Speichel, die Galle (Wichert), den Pankreassaft, die Milch, den Harn, die Schleimhaut des Mundes, Magens, Dünndarms, Dickdarms.

Ther. Zum Wundverband sind Wismutpräparate bei grossen Wundflächen am besten gar nicht zu verwenden, da wir mit ungefährlicheren Mittel dasselbe erreichen. Ebenso muss die Einspritzung in Höhlen und Abscesse widerraten werden. Bei innerlichem Gebrauche nehme man für gewöhnlich nur kleine Dosen; falls grössere nötig sind, setze man wenigstens recht bald damit aus. Falls sie giftig wirken, entferne man den Rest derselben schleunigst durch Darmausspülungen und Ricinusöl. Der Bildung von Dickdarmgeschwüren nach chirurgischer Anwendung kann durch Darreichung von Ferrum oxydatum saccharatum entgegengearbeitet werden, weil dies harmlose Mittel den

Schwefelwasserstoff des Darminhaltes abfängt und bindet. Aus der Niere entfernt man das Gift durch reichliches Trinken harmloser Flüssigkeiten. Im Munde vermag peinliche Sauberkeit die Schwere der Erscheinungen zu mindern.

Sekt. Die Veränderungen im Munde sind, da sie schon bei Lebzeiten wahrgenommen werden können, schon oben erwähnt. Ihre Aehnlichkeit mit denen bei Quecksilberverg. sei hier nochmals betont. Die Speiseröhre wird nicht verändert. Der Magen kann auch bei nicht stomachaler Einfuhr des Giftes schwere hämorrhagisch-ulceröse Veränderungen der Fundusschleimhaut bieten. Wir fanden solche besonders bei Hunden. Die Schleimhaut des Duodenum und Jejunum kann analog der des Magens erkrankt sein; auch wo keine Geschwüre und Blutungen vorhanden sind, kann sie degeneriert gefunden werden. Beim Frosch und der Gans finden sich in der Schleimhaut des oberen Dünndarms zahlreiche Bi-beladene dunkelbraune Phagocyten. Am Eingange zum Dickdarm fand sich bei unseren Versuchen an Katzen und Hunden die Klappe am stärksten braunschwarz gefärbt. Beim Menschen ähnelt das Bild des Dickdarms makroskopisch und mikroskopisch dem bei Quecksilber. Schnitte durch die Dickdarmschleimhaut unserer Versuchstiere zeigten ausnahmslos, falls Dunkelfärbung vorhanden war, auch metallbeladene Wanderzellen. In der Leber findet sich Hyperämie und parenchymatöse Hepatitis. In der Niere kommt es beim Menschen und bei allen Arten der Versuchstiere zu parenchymatöser Nephritis, welche der bei der Quecksilberverg. analog ist und wie jene eine Tendenz zur Kalkeinlagerung in den Inhalt und die Wandungen der Kanälchen zeigt. Es gelang Schmelzer nachzuweisen, dass ein Teil dieses Kalkes als Phosphat vorhanden war. Ein weiterer Teil besteht wie beim Quecksilber aus Kalciumkarbonat. Im Blute lagert sich das Wismut analog den früher besprochenen Metallen ausser in weisse Blutkörperchen auch in rote ein und bedingt massenhaften Untergang derselben, der sich durch reichliche Hämosiderinablagerung in Milz, Leber, Dickdarmschleimhaut etc. verrät. Die Hauptmenge der Bi-haltigen Leukocyten findet sich in der dunkelverfärbten Dickdarmschleimhaut; ob sie aber hier in den Gefässkapillaren und nicht vielmehr in den Lymphräumen sitzen, lasse ich unentschieden.

Nachw. Nach dem Zerstören der organischen Massen wird das Bi aus der Lösung durch H_2S als braunschwarzes Schwefelwismut Bi_2S_3 gefällt. Dieser Niederschlag ist in Alkalisulfiden und in stark verdünnten Säuren unlöslich. In HNO_3 gelöst giebt er folgende Reaktionen: 1. Starkes Verdünnen der Lösung mit Wasser giebt eine weisse Fällung von basischen Salzen, die im Gegensatz zu den ebenfalls beim Verdünnen ausfallenden Antimonsalzen in Weinsäure unlöslich sind. 2. Aetzalkalien und Ammoniak fällen weisses Wismutoxydhydrat $Bi(OH)_3$, welches im Ueberschuss der Fällungsmittel unlöslich ist. 3. Kaliumdichromat fällt gelbes basisches Wismutchromat, welches in Alkalien unlöslich ist. 4. Alkalische Zinnchlorürlösung fällt grau-schwarzes Wismutoxydul Bi_2O_2. — Zur quantitativen Bestimmung kann man das Metall, falls es reichlich vorhanden ist, als basisches Karbonat fällen, dieses durch Glühen in Oxyd umwandeln und so wägen. Neuerdings hat Duyk die Fällung und Wägung als Oxalat empfohlen; Schuster & Kaehler bestätigen die Brauchbarkeit dieser Methode. Frerichs versetzt frisch gefälltes Schwefelwismut mit Silbernitrat, das sich dabei schon in der Kälte quantitativ in Schwefelsilber und Wismutnitrat umsetzt. Aus der Menge des Silbers, welche aus der Lösung verschwindet, berechnet man die Wis-

mutmenge. Reichard bestimmt das Wismut massanalytisch, indem er es erst zu Pentoxyd oxydiert und dieses dann in alkalischer Lösung mittels arseniger Säure reduziert. — Die den mikrochemischen Nachw. betreffenden Angaben siehe bei Schmelzer.

Das Metall liess sich nachweisen im Harn, Kot (auch nach äusserer Applikation), Galle, Speichel, Milch, Harn, Speicheldrüsen, Leber, Nieren, Milz, Darmwandungen sowie in den Knochen. Dalché & Villejean fanden es in der Milch ganz besonders reichlich, in der Leber aber nur spärlich; die Niere stand dazwischen.

Lit. Eine Aufzählung derselben findet sich von Bernatzik in der II. Aufl. von Eulenburgs Realenc. Bd. **21**, 1890, p. 345; vgl. ebenda III. Aufl. Bd. **26**, 1901, p. 234. — Mayençon & Bergeret, Journ. de l'Anat. et de Phys. vol. **9**, 1873, Mai (Vorkommen im Harn). — L. Feder-Meyer, Rossbachs pharmak. Unters. **3**, 1882, Nr. 3—4. — Kocher, Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1882, Nr. 224 und Chir. Cbl. 1883, Nr. 23. — Riedel, B. kl. W. 1882, Nr. 19 und Chir. Cbl. 1883, Nr. 23. — J. Israel, ibid. Nr. 23. — Emil Mory, Einige neue toxikologische Versuche über die Wirkungen des Wismuts. Diss. Bern 1883. — Truckenbrod, Bayr. ärztl. Intell. Bl. 1883, Nr. 5 (Bism. subn. soll auf Wunden in Schwefelwismut übergehen). — O. Petersen, D. m. W. 1883, p. 365; St. Petersb. m. W. 1884, Nr. 21, p. 230 (ein chirurgischer Fall in Petersburg verlief letal. 3 Abbild.). — W. Reisert, Arch. der Pharmacie Bd. **222**, 1884, p. 511 (Wismutatem). — Braithwaite, ibid. p. 942. — Steinfeld, Wirkung des Wismut. Inaug.-Diss. Dorpat. 1884 und Arch. exp. P. Bd. **20**, 1886, p. 40 (mit farbiger Abb. eines Darmes). — P. Dalché, Annal. d'hygiène publ. **16**, 1886, p. 358. — F. Brun, Des accidents imputables à l'emploi chirurgical des antiseptiques. Thèse de Paris 1886. — P. Dalché & Ed. Villejean, Arch. gén. de méd. **140**, 1887, p. 129. — Légar, Bull. de la soc. chim. **50**, 1888, p. 91 (Cinchonin und Jodkalium als Reagens auf Wismut). — Solger, D. med. W. 1886, p. 374 (Vergift. durch Bi-Salicylat). — E. Glaeser, B. kl. W. 1892, p. 1024 (Verg. durch Dermatol). — Weissmüller, ebenda 1891, p. 1201 (Verg. durch Dermatol.) — F. A. Jasenski, Materialien zur pharmak. und therap. Wirkung der Phenolverbindungen des Wismut. Diss. St. Petersburg 1893, russ.; Arch. der biol. Wiss. des Inst. f. exp. Med. zu St. Petersburg Bd. **2**, 1893, p. 246. — M. Cohn, Ther. Mh. 1896, p. 466. — Fr. Aemmer, Schweizer Korr.-Bl. 15. Aug. 1897, p. 187. — Wilh. Schmelzer, Stud. über den path.-anat. Befund bei der Wismutverg. Diss. Dorpat 1896 (sehr ausführlich, mit krit. Besprechung der ges. Lit.). — C. Reichard, Z. für anal. Ch. Bd. **38**, 1898, p. 100. — Seifert, Ther. Mh. 1898, p. 523 (Verg.). — Duyk, Pharm. Weekbl. 1899, Nr. 47; Apoth.-Ztg. 1899, p. 211. — Schuster & Kaehler, Pharm. Ztg. 1900, p. 567. — G. Frerichs, Apoth.-Ztg. 1900, p. 859. — Stoeckel, Gyn. Cbl. 1900, Nr. 23 (Verg.). — Dreesmann, B. kl. W. 1901, p. 238 (Verg.). — Fritz Mühlig, M. m. W. 1901, Nr. 15 (Verg.).

6. Zinn und seine Verbindungen.

Vork. Das Zinn, Stannum, findet sich in der Natur sehr selten gediegen; häufig als Zinnkies SnS_2 und namentlich als Zinnstein SnO_2. Es ist ein weiches, dehnbares Metall; zu Blättchen ausgeschlagen heisst es Zinnfolie (Stannum foliatum) oder Stanniol. Das Zinn kann 2- und 4wertig auftreten. Die 2wertigen Stannoverbindungen oder Oxydulsalze nehmen leicht Sauerstoff auf und wirken daher als kräftige Reduktionsmittel, so z. B. das Stannochlorid $SnCl_2$, auch Zinnchlorür oder Zinnsalz genannt. Die 4wertigen Stanniverbindungen oder Oxydsalze haben diese Eigenschaft nicht, wohl aber wirkt z. B. das Stannichlorid $SnCl_4$ stark ätzend. Die ausserordentlich häufige Verwendung des Zinns zu Gebrauchsgegenständen wird bei der chron. Verg. besprochen werden.

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Das Stannichlorid wurde früher als Zinnbutter, Butyrum Stanni, und seine Lösung als Spiritus fumans Libavii in der praktischen Medizin zum Aetzen benutzt. Obwohl diese Wirkung eine recht erhebliche ist, hat sie doch toxikologisch keine Bedeutung erlangt, und niemand ätzt heutzutage noch mit Zinnpräparaten. Auch der innerliche Gebrauch verschiedener Zinnsalze, z. B. bei Epilepsie, Hautkrankheiten und als Wurmmittel, ist verlassen. Wir müssen daher schon bis auf Orfila und Christison zurückgehen, um Fälle von echter Aetzverg. durch medizinische Zinnpräparate zu finden; nur einer derselben verlief letal. Aus neuerer Zeit ist mir nur ein einziger weiterer Fall aufgestossen; dieser hat sich in England 1894 zugetragen. Ein Mann erhielt vom Drogisten statt Pulver aus weissem Pfeffer Stannioxyd SnO_2 und starb daran. In den Färbereien, wo Zinnsalz und andere Zinnpräparate in reichlichen Mengen seit Alters verwendet werden, ist keine Verg. bisher vorgekommen oder wenigstens nicht bekannt geworden. Das als Musivgold oder Judengold viel benutzte Stannisulfid SnS_2 hat ebenfalls noch niemals zu Verg. Anlass gegeben.

Wirk. Man kann das Zinn als den ungiftigeren Bruder des Bleis und das Zink als den ungiftigeren Bruder des Kupfers bezeichnen. Versuche akute Aetzverg. mittels Zinnsalzen zu erzeugen, liegen nur von Patenko (unter Vulpian) vor. Sie zeigen, was man aber längst wusste, dass das Zinnchlorür oder Stannochlorid lokal appliziert das Gewebe abtötet und daher subkutan und intraperitoneal Entzündung, Eiterung und Nekrose hervorruft. Bei Einspritzung ins Blut (50 mg bei einem Hunde von 7 kg) tötet es unter Tetanus und Opisthotonus. Vom Magen wurden Dosen von 0,5 g vertragen, während 1,0 g Erbrechen verursachte. Patenko kommt zu dem Schluss, dass auch die mehrfache innerliche Darreichung nicht sonderlich giftig wirkt. Ueber die Versuche von White wird, da sie meist subakute Verg. ergaben, erst weiter unten die Rede sein. Die Berichte der Lit. über sogen. akute Zinnvergiftung durch Konservebüchsen wollen wir ebenfalls erst bei der chronischen mit besprechen.

b) Chronische Vergiftung.

Die Frage, ob es eine chron. Zinnverg. giebt oder nicht, hat ein ausserordentliches Interesse, da Gelegenheit dazu sich in Fülle bietet. Wir müssen daher darüber viel eingehender sprechen als über die akute Verg.

Aet. Ambühl fand im Handel einen Seidendamast, welcher 36% Zinnsalz enthielt. Auch in seidenen Strümpfen ist hoher Zinngehalt nachgewiesen worden. Das Zinn dient in solchen Fällen natürlich nur dazu, um die Seide schwerer zu machen. Geräte aus Zinn oder verzinntem Eisen, wie Teller, Schüsseln, Messgefässe, Krüge, Kessel, Löffel, benutzen wir zur Herstellung, Aufbewahrung und zum

Transport von Nahrungsmitteln und Getränken ungemein häufig. Kühlschlangen, Bierdruckapparate, Fleischhackmaschinen, Mineralwasserapparate, Teigformen enthalten ebenfalls oft Zinn. Mit Zinn überzogenes Eisenblech, welches z. B. zur Herstellung der Konservebüchsen dient, heisst Weissblech. Legierungen des Zinns mit Kupfer heissen Bronzen. Solche wurden schon in prähistorischer Zeit von den meisten Völkern benutzt. Die moderne Bronze enthält auch noch Zink. Die Reichskupfermünzen enthalten neben 95% Kupfer 4% Zinn und 1% Zink. Das Britanniametall enthält 80% Zinn und 20% Antimon. Einige Legierungen des Zinns zeichnen sich durch besonders leichte Schmelzbarkeit aus und werden daher zu Ausgüssen anatomischer Hohlräume und zu Stereotypen verwendet; hierher gehört das Rosesche, das Woodsche und das Lipowitzsche Metallgemisch. Leicht schmelzbar sind natürlich auch die Mischungen des Zinns mit Quecksilber. Ein derartiges Zinnamalgam dient zum Belegen von Spiegeln; ein Zinn-Zinkamalgam ist enthalten im Reibkissen der Elektrisiermaschinen; Kadmium-, Platin- und Kupferamalgame dienen zu Zahnplomben. Das Schnelllot der Klempner ist ein Gemisch von Zinn mit 30—60 % Blei. Auch die sämtlichen Gebrauchsgegenstände aus Zinn enthalten stets Blei, welches aber bei für Speisen und Getränke bestimmten nicht über 10% des Gemisches ausmachen darf (vergl. oben S. 357). Von Nahrungsmitteln, welche nachweislich einmal Zinn enthalten haben, nenne ich z. B. französischen Lebkuchen und amerikanischen gelben Demerarazucker.

Wirk. Sieht man die Lit. der letzten Jahrzehnte auf Berichte von Vergiftungen durch die obigen Gegenstände durch, so findet man fast nur Angaben über die schädliche Wirkung von Konserven, welche in Weissblechbüchsen aufbewahrt worden waren. Aber auch diese Berichte sind von Kritikern, wie Lehmann, als nicht beweiskräftig verworfen worden, weil sie fast sämtlichst ihre natürlichere Erklärung durch Verderben des Büchseninhaltes finden. Namentlich diejenigen Berichte, in welchen von ganz akuten schweren Erscheinungen wie Brechdurchfall, Prostration, Somnolenz, Lähmungen berichtet wird, können wir von vornherein ohne Bedenken als nicht durch Zinn allein bedingt ausmerzen. Zur Beurteilung der übrigen muss man berücksichtigen, dass Fruchtsäuren, ja selbst Salzwasser (z. B. in Spargel- oder Erbsenbüchsen) bei langem Verweilen in Konservebüchsen Zinn auflösen, und dass bei fast ausschliesslicher Konservenbüchsennahrung, wie sie auf Schiffen und in belagerten Festungen doch vorkommen kann, die im Laufe der Zeit aufgenommene Zinnmenge beträchtlich wird. Nach Schwab (unter Lehmann) kann bei täglich 200 g Büchsennahrung die darin aufgenommene Metallmenge 30—40 mg pro Tag ausmachen. Dieser Autor fütterte daher Katzen 1—1½ Jahre lang mit verschiedenen Zinnsalzen, deren Zinnmenge 40 mg pro Tag betrug. Trotzdem zeigten diese Tiere niemals eine Störung ihres Wohlbefindens, sondern entwickelten sich normal. Nachdem sie bei bestem Wohlsein geschlachtet worden waren, wurden sie mikroskopisch untersucht, aber keine belangreichen Veränderungen gefunden. Lehmann kommt daher zu dem Schluss, dass zwar grössere Mengen Zinn in Form seiner Salze innerlich genommen Verdauungsstörungen leichteren Grades, der öftere Genuss

solcher Gaben auch Störungen im Gebiete des Nervensystems herbeiführen könnten, dass aber die hierzu nötigen Zinnmengen weit grösser sind als die in den Konserven gefundenen, so dass die gewöhnlichen, nicht sauren oder nicht stark sauren Konserven in dieser Beziehung als unschädlich anzusehen sind. Dagegen hält er es für wünschenswert, dass stark saure, besonders Wein- und Aepfelsäure enthaltende Objekte nicht in Zinnbüchsen, sondern nur in Glas-, Porzellan- oder Holzgefässen aufgehoben würden, da immerhin theoretisch bei diesen die Möglichkeit einer Zinnvergiftung durch Einbringung grösserer Mengen gelösten Zinns in den Magen besteht. In der That vermochten Ungar & Bodländer durch längere Darreichung grosser Dosen Tiere schwer zu vergiften. Durch Einspritzung löslicher Doppelsalze ins Blut und unter die Haut hat z. B. White typische subakute Vergiftungen hervorzurufen vermocht.

Sympt. Bei Utrecht erkrankten im Lager 270 Soldaten, welche in verzinnten Blechbüchsen konservierte Speisen (Salatkraut und Fleisch) genossen hatten, unter Koliken und gastroënteritischen Erscheinungen. Johnson berichtete aus New York 6 Fälle, wo Menschen nach dem Genuss von zinn-(und zink-)haltigen Büchsentomaten Leibschmerzen, Durst, Trockenheit im Halse, Tenesmus, Gastroënteritis und blutigen Durchfall bekamen, ja komatös wurden. 10 Jahre darauf berichtete Campbell abermals über 6 Fälle von Pseudodysenterie, welche nur diejenigen Mitglieder einer Familie betrafen, welche eingemachte Tomaten genossen hatten. Die chem. Untersuchung ergab, dass dieselben relativ viel Zinn aufgelöst hatten. In einem von Günther beschriebenen Falle kam es nach Genuss von 150 g Ostseedelikatessheringen in Weinsauce zu heftigen Leibschmerzen, Aufgetriebensein des Magens, starkem Druck und Beklemmung auf der Brust, 6 Tage anhaltend. Dabei bestand völlige Appetitlosigkeit und dauernd metallicher Geschmack. Die chemische Analyse ergab in der Sauce 0,03 % und in den Heringsstücken 0,10 % Zinn. Diese Beispiele, beliebig aus der Lit. herausgegriffen, sind, wie schon oben gesagt wurde, nicht einwandfrei und beweisen daher nichts. Ein viel besprochener Fall von Jolles, wonach ein junger Mann mit Schweissfüssen durch Tragen zinnchloridhaltiger gelber Seidenstrümpfe an chronischer Zinnvergiftung (Albuminurie, Abmagerung, Anämie, Neurasthenie) erkrankt sein soll, fordert unsere Kritik heraus, trotzdem der Nachweis des Zinn in Harn gelang. Wohl aber verdienen die subakuten Vergiftungen Beachtung, welche mit Ausschluss des Darmkanales mittels metallorganischer Verbindungen von Cahours & Jolyet und von White sowie durch chron. Fütterung verschiedener Salze von Ungar & Bodländer angestellt worden sind. Danach werden nicht nur die ätzenden, sondern auch die ganz indifferenten organischen Zinnverbindungen vom Darmkanale aus teilweise resorbiert, gelangen zur Zirkulation, schädigen das Blut in der Weise des Bleis (Löwenthal), schwächen das Herz und werden schliesslich z. T. von der Darmschleimhaut ausgeschieden, wobei sie dieselbe sekundär reizen, falls sie nicht schon primär entzündet worden ist. So kommt es, dass Magendarmsymptome so gut wie immer eintreten. Weiter wird aber auch der muskulomotorische Apparat afficiert und dadurch zu Paresen, ja Paralysen, die subakut eintreten, Veranlassung gegeben,

sowie endlich auch das Gehirn gelähmt und Koma herbeigeführt. Soviel über die subakute Vergiftung. Ungar & Bodländer vermochten aber auch ganz chronische Vergiftungen an Kaninchen, Katzen und Hunden bei fortgesetzter Darreichung von Zinnpräparaten zu erzielen. Abgesehen von Verdauungsbeschwerden, Durchfällen und Abmagerung treten dabei Rückenmarksaffektionen wie Ataxie und Motilitätsstörungen auf. Die Tiere schleppten sich mühsam mit steif gehaltenen gespreizten Beinen weiter. Auch das Muskelgefühl war herabgesetzt.

Die **Sekt.** ergab bei den chronischen Versuchen Katarrh des Magendarmkanals mit Schwellung der Follikel und graubrauner Verfärbung der Mucosa des Cöcums und der angrenzenden Darmteile. Das Metall liess sich in Gehirn, Rückenmark, Leber, Niere und Muskeln nachweisen. Die roten Blutkörperchen können körnige Degeneration zeigen.

Ther. Heisse Bäder dürften auch bei diesem Metall die Ausscheidung begünstigen, wenn gleich gerade der Durchgang durch die Haut in den Schweiss noch nicht nachgewiesen ist. Zinnhaltige Nahrungsmittel dürfen nicht längere Zeit hindurch genossen werden. Saure Speisen dürfen nicht in verzinnten Gefässen hergestellt oder aufgehoben werden. Konservebüchsen, deren Inhalt nicht sofort aufgegessen wird, sind in Porzellangefässe zu entleeren. Beim Einkauf bevorzuge man frische Konserven. Leider ist es noch immer nicht üblich jeder Büchse das Datum der Herstellung aufzustempeln; wünschenswert wäre dies durchaus. Zinnbeschwerte Seide darf nicht auf der blossen Haut getragen werden.

Nachw. Das Zinn wird beim Zerstören organischer Massen nach Fresenius & Babo als Stannichlorid erhalten und giebt folgende Reaktionen: 1. Schwefelwasserstoff fällt gelbes Stannisulfid, löslich in Schwefelalkalien. 2. Alkalien und Ammoniak geben weisse, im Ueberschuss lösliche Fällung. 3. Zink fällt das Zinn aus seinen Lösungen als schwarze, schwammige Masse; Salzsäure löst diesen Niederschlag zu Stannochlorid. Dieses giebt folgende Reaktionen: 1. Schwefelwasserstoff fällt dunkelbraunes Stannosulfid. 2. Alkalilauge giebt einen weissen, im Ueberschuss löslichen Niederschlag. 3. Alkalilauge giebt schwarze Färbung bezw. Fällung. 4. Sublimat fällt erst weiss, dann grau und scheidet Hg ab. 5. Goldchlorid giebt einen braunen bis purpurroten Niederschlag.

Lit. Orfila, Allgem. Tox., übers. von Kühn (Leipzig 1829), p. 453. — Poumet, Annal. d'hyg. publ. 1845, juillet et oct. — Meinel, Deutsche Klinik 1851. — Gobley, Ann. d'hyg. publ. 1869, p. 237. — A. Cahours & Jolyet, Compt. rend. **68**, 1869, 23. — Hehner, The Analyst vol. **5**, Nr. 57, p. 218. — White, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 53. — J. G. Johnson, Lancet 1884, I, p. 917. — Th. Stevenson, Brit. med. Journ. 1885, I, p. 92. — E. Ungar & G. Bodländer, Der Zinngehalt der in verzinnten Konservenbüchsen aufbewahrten Nahrungsmittel und seine hyg. Bedeutung. Bonn 1884. — Dieselben, Cbl. für allg. Gesundheitspflege 1883, I, p. 49 und Zeitschr. f. Hygiene Bd. **2**, 1887, p. 241 — F. A. Patenko, Arch. de Phys. norm. et path. 1886, Nr. **1**. — Attfield, Pharm. Journ. and Trans. 1884, p. 719 u. 730. — Steiner, Pester med.-chir. Presse 1884, Nr. 50. — Beckurts, Pharm. Ztg. 1889, p. 581. — T. L. Phipson, Chem. News 1889, vol. **49**, p. 255. — Wefers Bettink, Chem.-Ztg. 1891, Nr. 32. — H. A. Weber, Med. and surg. Rep. 1891, dec. 12, p. 957. — Monyier de Villepoix, Journ. de Pharm. et de Chim. **26**, 1892, p. 113 (Zinn im Honigkuchen). — Fr. Adam, Z. f. Nahr. Unters. 7, 1893, p. 277 (Zinn in Konserven). — W. A. Campbell, Ther. Gaz. 1893, p. 152. — Pharm. Journ. and Trans. 1894, 21 april, p. 890 (Tod durch Zinnoxyd). — Cecil J. Brooks, Eng. and. Min. Journ. **61**, 1896, p. 494

(quantit. Best.). — Revue internat. des falsif. 8, 1894. 1, 19, 37 (zinnhaltiger Damast). — E. Utescher, Ap.-Ztg. 9, 1894, p. 312 (Hummerkonserven reagieren alkalisch und lösen sehr reichlich Zinn). — T. Günther, Z. f. Nahr.- und Genussmittel 1899, p. 915. — Baur, Ap.-Ztg. **15**, 1900, p. 452 (Nachw. von Wurstgift und Zinn in einer Wurst). — F. Wirthle, Chem.-Ztg. 1900, p. 263 (Zinngehalt der Fleischkonserven). — J. B. Aumüller, Ueber das Zinn der in Blechbüchsen verwahrten Gemüsekonserven und dessen Resorption im Darmkanal. Diss. Würzburg 1900. — Otto Schwab, Beitr. zur Frage der Zinnverg. durch Nahrungsm. Diss. Würzburg 1901. — Otto Schmatolla, Chem.-Ztg. 1901, p. 468 (in starker ClH gelöstes Zinn färbt die Bunsenflamme intensiv blau). — Ad. Jolles, W. m. Presse 1901, p. 496; M. m. W. 1901, p. 372. — W. Löwenthal, D. med. W. 1902, Nr. 15 (Zinn wirkt unter Umständen wie Blei auf die roten Blutkörperchen). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. **45**, 1902, p. 88.

7. Zink und seine Verbindungen.

Vork. Das Zink findet sich in der Natur nicht gediegen. Die gewöhnlichsten zur Darstellung desselben benutzten Erze sind der Zinkspat $ZnCO_3$, auch Edelgalmei genannt, das Kieselzinkerz $ZnSiO_4 + H_2O$, der aus Kieselzinkerz und Zinkspat bestehende gewöhnliche Galmei und die Zinkblende ZnS. Die meisten dieser Mineralien enthalten nebenbei etwas Kadmium. In einigen Zinkhütten, wie z. B. in den schlesischen, kommen auch kleine Mengen von Blei und Arsen in den Mineralien vor. Betreffs des Uebergangs von Zink aus dem Boden in Pflanzen sei auf Bd. I, S. 18—19 und auf Laband verwiesen. Das Metall lässt sich bei 100° C. auswalzen und zum Verzinken von Eisen benutzen, aber weniger bequem als das Zinn. Das Produkt der Verzinkung heisst galvanisiertes Eisen. An feuchter Luft bedeckt sich die blanke Metallfläche mit einem Ueberzuge von basischem Zinkkarbonat. Bei 920° C. verdampft das Zink; dieser Dampf entzündet sich an der Luft und verbrennt mit grünlicher Flamme zu Zinkoxyd. In der Asche verbrannter Leichen würde es also im Gegensatz zu andern Metallen nicht wieder zu finden sein.

a) Akute Vergiftung.

Aet. und **Stat.** Von den künstlich dargestellten Salzen sind das Chlorzink $ZnCl_2$, Zincum chloratum, sowie das als weisses Vitriol bezeichnete Zinksulfat $ZnSO_4 + ZH_2O$ die wichtigsten. Gerade ihretwegen muss das Zn unter den Aetzgiften aufgezählt werden; namentlich dem Chlorzink kommt eine sehr starke ätzende Wirkung zu. Abgesehen von dieser lokalen Wirkung kommt sämtlichen Zinksalzen nach ihrer Resorption eine Allgemeinwirkung zu, deretwegen wir selbst so milde Salze wie das Zinkoxyd oder Zinkweiss ZnO, das kohlensaure Zink, welches schon genannt wurde, und die pflanzensauren Salze unseres Metalles als Gifte bezeichnen müssen, deren Vorkommen in Nahrungsmitteln wie z. B. in amerikanischen Ringäpfelschnitten, die dank dem Zinkgehalt sehr schön hell aussehen, unzulässig ist. Die vorgekommenen Fälle von Zinkintoxikation sind Morde, Selbstmorde, Verwechslungen, medizinale und ökonomische Vergiftungen. An Kasuistik reich ist besonders die englische Literatur, weil in Grossbritannien unter den Namen Burnett's desinfecting fluid

und Crew's desinfecting fluid konzentrierte Chlorzinklösungen jedermann zugängig sind. So erklärt es sich, dass von 26 bis 1892 vorgefallenen Chlorzinkvergiftungen 24 allein auf England kommen. Seit jener Zeit sind mir 9 Publikationen über akute Zinkvergiftungen vorgekommen, von denen allerdings 6 von deutschen und nur 3 von englischen Autoren stammen. Etwa die Hälfte aller Chlorzinkvergiftungen ist tödlich verlaufen. Ich gehe auf einige der bei uns kürzlich vorgekommenen Fälle näher ein. Wie Seydel berichtet, erhielt ein 2jähriges Kind durch Verwechslung einen kleinen Esslöffel 50%iger Chlorzinklösung. In einem von Karewski berichteten Falle trank eine an Melancholie leidende Frau 50 g einer ebenfalls 50%igen Chlorzinklösung. In einem dritten, von M. Schmid beschriebenen Falle handelte es sich um Einspritzung derselben Lösung in den Uterus. Alle 3 Fälle verliefen letal. Ebenso ein vierter, von v. Jaksch beschriebener, auf Selbstmord beruhender. Die kleinste beobachtete **Dos. let.** betrug bei innerlicher Darreichung für Zinkvitriol 7,6 g, für Chlorzink 6,0 g; jedoch wurden von beiden Präparaten gelegentlich grössere Dosen überstanden. Bei Einspritzung durch den Uterus in die Tube und in die Bauchhöhle ist die tödliche Chlorzinkdose jedoch kleiner als 6,0.

Wirk. Wie schon bei andern Metallsalzen gesagt wurde, haben wir von den ätzenden Lokalwirkungen, die zur Bildung eines festen, trockenen Schorfes führen können, die Allgemeinwirkungen zu unterscheiden, welche in Lähmung des Centralnervensystems mit sehr bald darauf folgender Lähmung des Gefässsystems, des Herzens und der Muskulatur bestehen, aber nur bei direkter Einspritzung ins Blut studiert worden sind. Bei der Ausscheidung durch die Niere entsteht Nephritis, falls Aetzsalze gereicht worden waren. Nach Helpup tritt Albuminurie auch nach Subkutaninjektion nicht ätzender Salze ein. Ich konnte Eiweiss nicht immer wahrnehmen. Ausser durch den Harn wird nach Falck & Harnier auch mit der Galle und mit der Milch etwas Zink abgeschieden; ferner ist eine Ausscheidung durch die Magendarmschleimhaut von Mazkewitz erwiesen und von Sacher bestätigt worden. So kommt es, dass das Erbrochene auch bei subkutan und intravenös vergifteten Tieren Zink enthält. Eine Deponierung des Giftes in enormen Mengen findet nach Mazkewitz in den Knochen und Muskeln statt. Ich konnte mit Sacher in den Muskeln so gut wie kein Zink und in den Knochen nur mässige Mengen nachweisen. Auch Lehmann, welcher einen vergleichenden Versuch über die Ablagerung in den einzelnen Organen am Hunde angestellt hat, konnte selbst bei einer fast ein Jahr lang fortgesetzten Vergiftung in den Knochen und Muskeln nur recht wenig Zink nachweisen. Das Hämoglobin verbindet sich wie mit allen Schwermetallen so auch mit dem Zink, wie ich mit Grahe dargethan habe.

Sympt. Das Bild einer Verg. mit Zinkvitriol ähnelt dem der S. 279 beschriebenen akuten Brechweinsteinverg., mit der sie auch die grosse Gefahr für Kinder und den, durch das bald eintretende Erbrechen erklärlichen, häufigen günstigen Ausgang bei Erwachsenen gemein hat, von der sie sich aber nach Hasselt besonders durch den stark zusammenziehenden Metallgeschmack und das weisse gerunzelte Aussehen der Mundschleimhaut unterscheidet. Doch kann auch bei

ihr der Tod in wenig Stunden eintreten, nachdem sich Entzündung des Magens und Darmes in verschiedenem Grade entwickelt hat. Krämpfe können vereinzelt bei jeder Form der Zinkvergiftung beim Menschen vorkommen; bei unseren Tierversuchen fehlten sie meist. Die Erscheinungen, welche Chlorzink bedingt, sind etwas modifiziert durch die stärker ätzenden Eigenschaften dieses Präparates, welches ja zu diesem Behufe therapeutisch seit alter Zeit (früher als Canquoinsche Aetzpaste) benutzt wird und auch vor den Augen moderner Chirurgen Gnade gefunden hat. In dem oben erwähnten Falle von Seydel kam es bei dem 2jährigen Kinde zu Erbrechen, Klein- und Frequentwerden des Pulses und Dyspnöe. Trotz Magenauswaschung und Tracheotomie trat nach 26 Stunden letaler Kollaps ein. In dem Falle von Karewski kam es ebenfalls zu sehr heftigem Erbrechen und schwerem Kollaps. Die Magenausspülung beseitigte die Brechneigung nicht, so dass tagelang die Ernährung per rectum geschehen musste. Am Ende der ersten Woche trat hämorrhagische Nephritis und Pleuritis hinzu. Bei zunehmender Abmagerung, Fortdauer des jetzt auch oft blutigen Erbrechens kam es auch noch zu starkem Meteorismus und Peritonitis. Trotzdem die Jejunostomie ausgeführt wurde, erfolgte der Tod in der siebenten Woche an Magenruptur. In dem von v. Jaksch beobachteten Falle kam es nach Genuss eines Wasserglases voll salzsäurehaltiger 68%iger Chlorzinklösung zu schwerer Nephritis, Fieber und Tod durch septische Infektion am 16. Tage. In den ersten Tagen bestand Polycythämie, Hämatoporphyrinurie und Glykosurie. In dem Falle von Schmid wurde dreimal die Einspritzung von 50%iger Chlorzinklösung mittels der Braunschen Spritze gut vertragen; erst beim vierten Male gelangte die Flüssigkeit in die Tube und veranlasste Perimetritis bezw. Peritonitis. Die Symptome bestanden in Schmerzen im Unterleibe, Erbrechen, Ohnmachtsanwandlungen, Cyanose und Kleinwerden des Pulses. Der Tod erfolgte 8 Stunden nach der Einspritzung. Soviel über Chlorzink. — Alle andern Zinkpräparate wirken weniger ätzend. 5 Personen der Familie eines Arztes, welche 1902 eine „zinkhaltige Speise“ genossen hatten, erkrankten an heftigen, mit Diarrhöen und Erbrechen verbundenen Koliken, genasen aber nach Entleerung der Ingesta. — Eine besondere, aber sicher unreine Form der akuten Zinkverg. ist nach einigen Autoren das sogen. Zinkgiesserfieber oder Gelbgiesserfieber weniger der Zinkhüttenarbeiter als vielmehr der Messingarbeiter und Gelbgiesser. Es entsteht durch Einatmen der Dämpfe stark erhitzter Metallgemische, in denen neben Zink mindestens auch Kupfer, oft genug aber auch Blei, Kadmium und Arsen enthalten ist. Die seit fast einem Jahrhundert bekannten, aber noch immer nicht erklärlichen Symptome bestehen in plötzlich auftretenden Rückenschmerzen, Muskelschwäche, Frostschauern, Schüttelfrost, frequentem Puls, quälendem Husten und Stirnkopfschmerz, denen nach 3—6 Stunden reichlicher Schweiss, Schlaf und Genesung folgt, sowie die sich über einige Zeit hinziehende Ausscheidung von Metall durch die Niere. In den oberschlesischen Zinkhütten kommt das Zinkgiesserfieber nach Tracinski übrigens nicht vor; gute Ventilation beseitigt es sicher (Hohmann). Von der chronischen Verg. der Zinkarbeiter muss diese Erkrankungsform übrigens wohl geschieden werden.

Ther. Man gebe: 1. Milch oder Eiweiss, um das Gift in Zinkalbuminat umzuwandeln; 2. Gerbstoffe, um Zinktannat zu bilden; 3. kohlensaure oder phosphorsaure Alkalien, um Zinkkarbonat resp. -phosphat zu bilden; 4. Ferrocyankalium, um im Magen unlösliches Ferrocyanzink zu bilden. Das Karbonat, Phosphat und Tannat sind ebenfalls schwer löslich. Natürlich nützt diese Ther. nur, falls das Gift per os eingeführt worden ist und der Magen später ausgepumpt wird. Gegen die giftigen Metalldämpfe sind prophylaktische hygienische Massregeln (Ventilation, Gesichtsmasken etc.), aufs strengste durchgeführt, das einzige Mittel. Neigung zum Erbrechen kann bei allen Formen der Zinkverg. für einige Zeit nachher bestehen bleiben und erfordert sorgfältige diätetische Behandlung.

Sekt. Mir sind 12 Berichte bekannt, welche sich auf Autopsien nach innerlicher Verg. beziehen. Der Mund und die Zunge können weisslichgrau verfärbt sein, waren es aber nicht immer. Auch die Speiseröhre ist z. B. bei dem oben erwähnten Kinde normal gefunden worden. Der Magen kann einen geschrumpften Eindruck machen und seine Wandung sich stellenweis lederartig anfühlen. Die Magenschleimhaut wurde meist angeätzt, ekchymosiert, selbst fetzenweis abgelöst gefunden. Bei dem erwähnten Kinde wurde sie nach dem Pylorus zu verengt, blaugrau verfärbt und mortifiziert gefunden. Dass Magenruptur noch spät nach der Verg. vorkommen kann, wurde schon erwähnt. Bei dem Kinde waren Leber und Milz an der dem Magen zugekehrten Seite 2—3 mm tief angeätzt. Im Dünndarm kann die Schleimhaut injiziert oder analog der im Magen verändert sein. Die Peyerschen Plaques und die Mesenteriallymphknoten können stark geschwollen sein. In Kehlkopf und Luftröhre fand sich bei dem Kinde die Schleimhaut sammetartig geschwellt, rot, epithelentblösst und das Lungengewebe ödematös. Das Kind hatte sich nämlich beim Trinken des Giftes verschluckt. Die Niere zeigte mehrmals akute parenchymatöse Nephritis. — Bei unsern Versuchstieren wurde der Magendarmkanal auch dann verändert gefunden, wenn das Gift intravenös in Form geeigneter Doppelsalze eingeführt worden war; namentlich waren multiple Blutaustritte, bezw. kleine Ulcera, im Magen recht häufig. Da, wie oben schon gesagt wurde, das Gift nach dem Magendarmkanal hin ausgeschieden wird, ist dies leicht verständlich. Bei äusserlicher Applikation von Chlorzink kommen bei Menschen und Tieren fest haftende trockne Schorfe zu stande.

b) Chronische Vergiftung.

Aet. Gelegenheit zur oftmaligen Aufnahme kleiner Mengen von Zink bietet sich nicht nur in den Zinkhütten und Zinkgiessereien, sondern auch beim häufigen Genuss zinkhaltiger Nahrungsmittel, wie Ringäpfel, und zinkhaltigen Trinkwassers. Ja selbst Milch, Fruchtsäfte, Obst, Wein, Mehl etc. sind gelegentlich zinkhaltig gefunden worden. Kinder könnten ausserdem durch graue Gummispielwaren, die sie ja mit Vorliebe in den Mund stecken, sich vergiften, da diese Kautschukart bis über 60% Zinkoxyd enthalten kann (Bulowsky). Die aufgenommenen Mengen müssten aber ungleich viel grösser sein

als beim Blei, denn ein Hund, welchem Lehmann binnen 335 Tagen 155 g Zn in Form des Karbonates verfütterte, nahm nicht nur dabei an Körpergewicht zu, sondern wies auch bei der Sektion keinerlei Organveränderungen auf, obwohl in Leber, Galle, Dickdarmwandung, Schilddrüse, Milz, Pankreas, Harn, Niere, Haut, Blase etc. sich das Metall nachweisen liess. Dazu stimmt, dass in der Leber von an einem Unfall oder einer akuten Krankheit gestorbenen Menschen sich mehrmals schon reichliche Mengen von Zink haben nachweisen lassen, ohne dass die betreffenden jemals zinkkrank gewesen wären.

Sympt. Bei meinen mit Sacher innerlich mit nicht ätzenden Präparaten angestellten chronischen Versuchen an Katzen kam es zu Appetitlosigkeit, starkem Erbrechen, Durchfall, Trägheit, Mattigkeit, Schwäche und hochgradiger Abmagerung. Bei gehöriger Verdünnung mit Milch fielen die Magendarmerscheinungen sogar ganz weg; trotzdem erfolgte schliesslich tödlicher Ausgang. Auch bei Kaninchen erfolgte der Tod, ohne dass schwere Erscheinungen vorausgegangen wären. Eine einem Massenversuche gleichwertige Beobachtung berichtete 1901 Gimlette. Von einer Abteilung von 56 Mann eines indischen Eingebornenregimentes, welche eine Kaserne mit neuer Wasserleitung bezogen hatten, erkrankten im Laufe der nächsten Monate nicht weniger als 43 an Erbrechen und Durchfall, selbst blutiger Art, verbunden mit Koliken und gefolgt von Abmagerung und Muskelschwäche. Bei einigen trat sogar der Tod ein. Als Ursache ergab sich das Trinkwasser, welches aus von Zinkdächern abfliessendem Regenwasser bestand und einen hohen Gehalt von Zinkkarbonat besass. Aber auch in verzinkten Röhren kann das Trinkwasser über Nacht zinkhaltig werden (bis 10 mg pro Liter). Allerdings haben Mylius und Mörner Fälle veröffentlicht, wo derartiges Wasser mit einem Gehalte von 7 und 8 mg Zn pro Liter seit Jahren ohne Schaden getrunken worden war. Eine Umfrage in 20 Städten, in denen verzinkte Wasserleitungsröhren benutzt werden, hat nach Wolffhügel keinerlei üble Wirkung ergeben. Als chronische Messingvergiftung beschreibt Murray einen Symptomenkomplex bei Messingarbeitern, bestehend in Anämie, Dyspepsie, Uebelkeit, Erbrechen, Herzklopfen, Durst, Kolik, Diarrhöen, Abmagerung, grünes Schwitzen, Husten, selbst mit Hämoptoe, endlich auch in Ekzemen. An den oberen Schneidezähnen besteht ein grüner Saum, welcher uns zeigt, dass diese Vergiftung wohl z. T. auf Kupfer und vielleicht noch andere Substanzen zu beziehen ist. Eine Massenvergiftung durch Chlorzinkgehalt der Kleider kam 1899 in Birmingham bei 50 Schneeschauflern vor, bestehend in Ekzemen, Hautentzündung, Lymphdrüsenschwellung. Bei 30 der Erkrankten kam es sogar zu Appetitlosigkeit, Nesselausschlag des ganzen Körpers, Abstossung grösserer Hautpartien und ausgedehnter Geschwürsbildung. — Zum Schluss noch einige Worte über die sogen. Popoff-Schlokowsche Krankheit. Popoff sah bei einem Bronzearbeiter nach 12jähriger Einwirkung von Zinkdämpfen neben Magendarmerscheinungen Parese der rechten Körperhälfte, Sensibilitätsverminderung und Muskelatrophie eintreten. Schlokow will bei Zinkarbeitern nach 10—12 Jahren ein tabesartiges Rückenmarksleiden mit Gürtelgefühl sich haben entwickeln sehen. Tracinski hat mit Recht dagegen Verwahrung eingelegt, dass diese Krankheit dem Zink zur Last gelegt wird. Nach Wutzdorffs umfassenden Erhebungen kommt

in den Zinkhütten zwar Verg. durch Blei, Schwefelwasserstoff, schweflige Säure und durch Kohlenoxyd vor; aber eine sicher auf Zink beruhende konnte nicht ermittelt werden. Wie ungiftig das Zink sein muss, geht für mich auch daraus hervor, dass die mir nach Görbersdorf zugesandten Tuberkulösen aus den Zinkhütten Schlesiens noch nach 3monatlichem Aufenthalt in der Bremerschen Heilanstalt Zink ausschieden und dennoch ausser Anämie keine chron. Zinkvergiftung zeigten, noch auch je gezeigt hatten. Allerdings erkrankten Schweine, welche auf einer Wiese in der Nähe einer Zinkhütte geweidet hatten, dadurch subakut an Abmagerung, Anämie, Mattigkeit, schwankendem Gange, Durchfall, Appetitlosigkeit, Stöhnen. Nach 6 Wochen erfolgte der Tod. Die Sekt. ergab hochgradige „Schrumpfung des Darmkanals" und weissliche Verfärbung der Magenschleimhaut. Natürlich haben diese Tiere aber auch die giftigen Verunreinigungen des Zinks mit gefressen und das Zink selbst in wohl recht bedeutender Menge aufgenommen gehabt.

Ther. Entziehung des Giftes für die Folgezeit dürfte meist genügen, um die Gesundheit wieder herzustellen. Vielleicht können auch diuretische Mittel und Schwitzkuren nützen. Geschirr aus Zinkblech für Ess- und Trinkzwecke herzustellen ist zu verbieten. Milch, Bier, Wein, Wasser lasse man nicht in Zinkeimern lange stehen.

Nachw. Das nach Zerstörung der organischen Substanz zurückbleibende Chlorzink giebt folgende Reaktionen: 1. Schwefelwasserstoff fällt in alkalischer und in essigsaurer Lösung weisses Zinksulfid, löslich in Mineralsäuren. 2. Ammoniak sowie Aetzalkalien fällen weisses Zinkhydroxyd $Zn(OH)_2$, welches sich im Ueberschuss des Fällungsmittels wieder auflöst. 3. Ferrocyankalium fällt weisses Ferrocyanzink noch aus 2 000 000facher Verdünnung. 4. Zinksalz mit Kobaltoxydulnitrat vor dem Lötrohre erhitzt liefert grünes Kobaltozinkat ZnO_2Co, welches auch als Rinmannsches Grün bezeichnet wird. — Zur quantitativen Bestimmung kann das Zink als Sulfid gewogen werden. Oder man versetzt das frisch gefällte Sulfid mit einer Jodlösung von bekanntem Gehalt, wobei die Umsetzung $ZnS + 2J = ZnJ_2 + S$ vor sich geht und bestimmt mit Thiosulfat die Menge des verschwundenen Jods der Lösung. Auch eine titrimetrische Bestimmung mittels Ferrocyankalium ist möglich. Luckow hat endlich auch die elektrolytische Bestimmung in Vorschlag gebracht und Vortmann hat sie als sehr brauchbar erkannt.

Lit. Haller, Arch. f. phys. u. path. Ch. **4**, 1847, p. 233 (Harn nach Einnahme von Flores Zinci). — Schlossberger, Arch. f. physiol. Heilk. **7**, 1848, p. 589. — Michaelis, ebenda **10**, 1851, p. 109 (Wirk. des Zinkoxydes). — C. Ph. Falck, D. Klinik **12**, 1860, p. 435, 455, 478, 506; **13**, 1861, p. 58, 124, 250, 274. — Bouchardat & Fonssagrives, Schm. Jb. **126**, 1865, p. 143. — Ad. Honsell, B. kl. W. 1866, Nr. 18, p. 191 u. Nr. 19, p. 202. — Popoff, ebenda 1873, Nr. 5, p. 49. — Tuckwell, Brit. med. Journ. 1874, sept., p. 297. — E. Harnack, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1874, p. 45. — Tollens, Chem. Ber. **9**, 1876, p. 1542 (Giftigkeit des Zinkoxyds). — Bronislaw Mazkewitz, Ueber die quant. Best. des Zinkoxydes in tierischen Leichen bei subkut. Injektion von essigs. Zink. Diss. Petersburg 1878, 63 pp., russ. — Schlokow, D. m. W. 1879, Nr. 17—18. — L. A. Buchner, Friedreichs-Bl. f. ger. M. **33**, 1882, p. 255 (Tod durch Zinkvitriol). — Bald. Testa, Virch. Jbt. 1881, I, p. 645 und 1883, I, p. 407. — Th. Stevenson, Chem. News 1884, p. 107 (Wirkung zinkhaltigen Wassers). — Ant. Baumann, Landw. Vers.-Stat. **31**, 1884, p. 1 (Wirk. der Zinksalze auf Pflanzen). — H. Fleck, 12—13 Jb. d. kgl. chem. Centralstelle für öff. Gespfl. zu Dresden Jg. 1884, p. 63 (zufälliges Vorkommen von Zink in Leichenteilen). — Wolffhügel, Arb. des Ksl. Ges.-Amtes **2**, 1887. — Tracinski, D. Vj. f. öff. Ges.-Pflege **20**, 1888, p. 59. — A. Helpup, Ueber die toxischen Eigenschaften des Zinks. Diss. Greifswald 1889 und D. m. W. 1889, Nr. 38. — D. F. Moldenhauer, Chem.-Ztg. 1890, p. 223 (genaue Angaben über Zinktitration mittels Ferrocyankalium). — A. Sacher,

Dorp. Arb. 9, 1893, p. 88 (mit ausführlicher Besprechung der Lit.). — Em. Grahe, ebenda, p. 155. — J. A. Anderson, Brit. med. Journ. 1893, 9 sept., p. 598 (Chlorzinkverg.). — Hefelmann, Pharm. Centr.-Halle 1894, Nr. 6, p. 77 (Methode des Zinknachw.). — Filsinger, Chem.-Ztg. 1894, p. 1239 (über dasselbe). — Ebenda 1894, Nr. 7 (Mehl mit 1,77% Zinkoxyd wirkte giftig). — d'Amore, Sem. méd. 1892, p. 456. — d'Amore, C. Falcone & L. Maraldi, Mém. de la soc. de biol. 1892, Nr. 34. — Journ. de Pharm. et de Chim. 1895, mars, p. 297 (zinkhaltiger Essig). — Seydel, Chem.-Ztg. 1895, Nr. 76 (Verg. durch Chlorzink). — Karewski, B. kl. W. 1896, Nr. 50; Ther. W. 1896, Nr. 45, p. 1111 (Verg. durch Chlorzink). — Janke, Chem.-Ztg. 1896, Nr. 81, p. 800 (Bestimmung des Zink in Nahrungsmitteln). — A. Schneider, Pharm. Centr.-Halle 1896, Nr. 26. — C. Th. Moerner, Arch. f. Hyg. u. Inf. **33**, 1898, p. 160. — Monschr. f. Gespfl. 1899, Dez. (Chlorzink in Kleidern). — Brandl & Scherpe, Arb. aus dem Ksl. Ges.-Amte Bd. **15**, 1899, H. 2 (Wirk. des apfelsauren Zinks). — Jacobj, ebenda (intravenöse Zinkeinspritzungen). — M. Schmid, Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. **9**, 1899, p. 860. — Pouget, Compt. rend. **129**, 1899, p. 45 (volumetr. Best. des Zink). — Wm. Murray, Brit. med. Journ. 1900, june, p. 1344 (chron. Messingverg.). — Wutzdorff, Arb. aus dem Ksl. Ges.-Amte Bd. **17**, 1900, p. 441. — John D. Gimlette, Brit. med. Journ. 1901, sept. 14. — L. Laband, Z. für Unters. d. Nahr.- u. Genussmittel Jg. **4**, 1901, p. 489 (Verbreitung des Zinks im Pflanzenreiche). — C. Pulst, Jb. f. wiss. Bot. Bd. **37**, 1902, H. 2 (Widerstandsfähigkeit der Schimmelpilze gegen Metallgifte). — H. Wittner, Ein kasuistischer Beitr. zur Kenntnis der Chlorzinkverg. Diss. Breslau 1902. — Chem.-Ztg. 1902, Nr. 48, p. 548 (Verg. durch eine zinkhaltige Speise). — C. Benz, Z. f. Unters. d. Nahr.- u. Genussmittel 1903, p. 115 (Zink in Fruchtsäften und Beerenweinen). — Hohmann, Soz. Praxis 1903, 10. Sept.

Anhang. Die wasserlöslichen Salze des im schlesischen Galmei zu 5% enthaltenen **Kadmiums** verhalten sich nicht nur chemisch, sondern auch physiologisch denen des Zinkes ähnlich. Es dient z. B. zur Herstellung leicht schmelzbarer Legierungen, zur Herstellung einer gelben Malerfarbe (Schwefelkadmium), in der photographischen Technik und ausnahmsweise als adstringierendes Arzneimittel. In konz. Lösungen wirken alle seine Salze ätzend. Die Resorption erfolgt von allen Körperstellen aus unter Bildung von Kadmiumalbuminat, welches im Ueberschuss von Eiweiss und in Chloralkalien löslich ist. Die **let. Dos.** beträgt bei Kaninchen vom Magen aus 0,15—0,30 g pro Kilo Körpergewicht. Beim Menschen veranlassten 0,03 Kadmiumsulfat in einem Falle Salivation; Würgen, Erbrechen, Bauchschmerz, Tenesmus. Auch Bromkadmium verursachte (1876) ähnliche Erscheinungen. Bei Tieren veranlassen alle löslichen Salze selbst bei subkutaner und intravenöser Injektion ausser den genannten Symptomen Darmentzündung und Nephritis. Bei Einfuhr per os erfolgt auch noch Magenentzündung. Krämpfe wurden häufig beobachtet. Das Herz ist nach Marmé bei der Verg. relativ wenig beteiligt. Vergleichende Versuche von Athanasiu & Langlois ergaben, dass Kadmiumsulfat für Warmblüter doppelt so giftig ist als Zinksulfat, während von Fischen und Schildkröten das Kadmiumsalz besser vertragen wurde als das Zinksalz. Das Kadmium lähmt nach den zuletzt genannten Autoren die Centra des verlängerten Markes und das Herz. An einigen Tieren wurden auch subakute und chronische Versuche gemacht. Der Tod trat dabei unter Inanition und Verdauungsstörungen ein. Die Sektion solcher Fälle ergab Gastroenteritis, subpleurale Blutaustritte, Nephritis, bei langdauernder Verg. auch Fettdegeneration des Herzens und der Leber. Nach Athanasiu & Langlois ist das Kadmium ein spezifisches Blutkörperchengift. Nach Severi macht es wie Kalomel erst Hypersekretion der Niere, dann Epithel-

nekrose der Harnkanälchen, Cylinderbildung und bei Kaninchen Nierenverkalkung wie Sublimat. Das Metall lässt sich in Blut, Leber, Nieren, Harn, Gehirn etc. nach vorausgegangener Zerstörung der Organe mittels Elektrolyse nachweisen. — Kohlensaure Salze der Alkalien wirken antidotarisch, solange das Gift noch im Magen ist. Natürlich wäscht man alsdann den Magen aus.

Lit. Marmé, Ztschr. f. ration. M. Bd. **29**, 1867, p. 113. — G. A. Wheeler, Boston med. and surg. Journ. 1876, 12 oct., p. 434. — J. Athanasiu & P. Langlois, Arch. de Physiol. 1896, I, p. 251. — A. Severi, Arch. per le sc. med. **20**, 1896, p. 293.

8. Kupfer und seine Verbindungen.

Vork. Das Kupfer rechnet man chemisch zu der Gruppe des Silbers, während es pharmakologisch, wie schon S. 389 erwähnt wurde, dem Zink verwandt, aber viel giftiger als dieses ist. Es findet sich in der Natur teils gediegen, teils in Form von einfachen Verbindungen wie Rotkupfererz Cu_2O, Kupferglanz Cu_2S, teils endlich auch in Form von Doppelverbindungen, von welchen ich Kupferlasur $2CuCO_3 + Cu(OH)_2$, Malachit $CuCO_3 + Cu(OH)_2$ und Kupferkies $Cu_2S + Fe_2SO_3$ nenne. Die künstlich hergestellten Legierungen von Kupfer und Zinn wurden als Bronzen schon S. 390 kurz erwähnt; künstlich hergestellte Legierungen von Kupfer und Zink sind Messing und Tombak; Neusilber enthält Kupfer, Zink und Nickel; die Reichsnickelmünzen enthalten 75% Kupfer, die Gold- und Silbermünzen 10% Kupfer. In den Kuproverbindungen tritt das Cu einwertig, in den Kupriverbindungen zweiwertig auf.

a) Akute Vergiftung.

Aet. Das metallische Kupfer, welches nicht selten in Form von Kupfermünzen verschluckt wird, geht meistens ohne Störung per anum ab. Aber auch, wo die Münze im Körper bleibt, sind wohl mechanische, aber nur ausnahmsweise pharmakologische, und zwar subakute, Wirkungen zu erwarten. So hat Nichoux einen Hund beobachtet, welcher 12 Jahre lang ein grosses kupfernes Sousstück im Magen mit sich herumtrug, ohne irgendwie zu erkranken, während allerdings Senfft bei einem Kinde nach Verschlucken einer Kupfermünze 5monatliches Kranksein mit toxischen Symptomen beobachtet haben will. Fein verteiltes Kupfer dagegen wird unzweifelhaft vom Magensaft gelöst und hat schon mehrmals vergiftend gewirkt. Dass das Kupferoxyd nicht ungiftig ist, hat Tschirch bewiesen. Von den Salzen des Cu sind alle löslichen auch giftig; praktische Bedeutung für die ak. Verg. haben aber nur das Sulfat und die Acetate. Das Kuprisulfat ist der bekannte Kupfervitriol $CuSO_4 + 5H_2O$, Cuprum sulfuricum, auch blauer Vitriol oder Galitzenstein genannt; er ist in Wasser leicht löslich und dem Publikum bequem zugängig. Von den Verbindungen des Kupfers mit Essigsäure sind mehrere Kupriacetate zu unterscheiden, von denen uns nur die basischen interessieren:

$2[(C_2H_3O_2)_2Cu] + CuO + 6H_2O$, halbbasisch essigsaures Kupfer.
$(C_2H_3O_2)_2Cu + CuO + 6H_2O$, einfach basisch essigsaures Kupfer.
$(C_2H_3O_2)_2Cu + 2CuO + 2H_2O$, zweifach basisch essigsaures Kupfer.
Von diesen drei Salzen bildet das zweite den hauptsächlichsten Bestandteil des blauen oder französischen Grünspans; ein Gemenge des ersten und dritten Salzes bildet den grünen oder deutschen Grünspan. Beide Sorten werden lateinisch als Aerugo bezeichnet. Das schon S. 245 erwähnte Schweinfurter Grün ist Kupriacetoarsenit und hat die Zusammensetzung $(C_2H_3O_2)_2Cu + Cu(AsO_2)_2$ und ist ein in Wasser unlösliches, aber trotzdem sehr giftiges krystallinisches Pulver. Auch das einfache arsenigsaure Kupfer $CuHAsO_3$ ist als Scheelesches Grün oder schwedisches Grün bereits erwähnt worden. Als unechten oder edlen Grünspan bezeichnet man das basische Kuprikarbonat $CuCO_3 + Cu(OH)_2$, Cuprum subcarbonicum, welches auch Kupferrost genannt wird. Zwei andere Kupferkarbonate, Malachit $CuCO_3 . Cu(OH)_2$ und Kupferlasur oder Azurit $2CuCO_3 + Cu(OH)_2$ sind damit nicht zu verwechseln, haben aber für uns hier kein Interesse. Eine weitere schön grün gefärbte, zwar nicht ätzende, aber giftige Kupferverbindung von praktischer Bedeutung ist das 9 % Cu enthaltende phyllocyaninsaure Kupfer (Tschirch), welches bei Kontakt chlorophyllhaltiger Pflanzenteile z. B. mit Essig in Kupfergeschirren entsteht und in auffallend schön grün gefärbten Konserven (Gurken, grünen Bohnen etc.) enthalten zu sein pflegt, stets aber nur in minimaler Menge. Man bezeichnet die Prozedur des Grünfärbens der genannten Vegetabilien mittels Cu in Frankreich als reverdissage, bei uns als „Kupfern“. In Frankreich dürfen die Fabriken gekupferte Konserven nur in den Handel bringen, wenn auf der Etikette der Kupferzusatz ausdrücklich erwähnt ist. Bei uns wäre das Gleiche zu wünschen, sowie eine Bestimmung darüber, wie hoch der Cu-Gehalt gehen darf. Meist ist er viel zu gering, um akut schädlich wirken zu können. Wir kommen auf den Kupfergehalt der Nahrungs- und Genussmittel bei der chron. Verg. zu sprechen. Zwei andere organische Cu-haltige Farbstoffe, das Turacin der Federn der Musophagiden und das Hämocyanin gewisser Wirbellosen, wie z. B. der Cephalopoden und einzelner Krebse, haben zwar ein erhebliches physiologisch-chemisches, aber kein toxikologisches Interesse. — Die neuere Lit. weist nur wenige gut beglaubigte Fälle von unzweifelhafter tödlicher Kupfervergiftung auf. 5 derselben sollen unabsichtlich durch Grünspan zu stande gekommen sein. In einem Falle brachte sich eine weibliche Person durch Einnehmen von Kupfersulfat um und in zwei weiteren Fällen, welche Säuglinge betrafen, wurde Kupfersulfat bezw. Grünspan zu Mordzwecken mit Erfolg verabreicht. Den einen dieser Fälle hatte ich selbst vor dem Schwurgerichte zu vertreten; der Mörder wurde zum Tode verurteilt. In einem weiteren Falle, wo ein Dienstmädchen ihre Herrin dadurch umbringen wollte, dass sie ihr kupfersulfathaltiges Bier zu trinken gab, wurde der Zweck nicht erreicht, da schon nach wenigen Schlucken Erbrechen eintrat. Zum Schluss sei noch ein von Rottenberg beschriebener Fall erwähnt, in welchem eine Dame mittels Zerstäubungsapparates eine Flüssigkeit, in welcher sich etwas Kupferoxydammoniak gebildet hatte, inhalierte; sie erkrankte davon unter Gastroenteritis und Fieber.

Stat. Die therapeutische Darreichung von Cu-Präparaten, welche zur Zeit Rademachers gegen alle möglichen Krankheiten üblich war, ist jetzt nicht mehr an der Tagesordnung, und daher kommen Medizinalvergiftungen durch Cu so gut wie nicht mehr vor. Die heutzutage gewöhnlichste Form der ak. Cu-Verg. kommt durch Kochen oder Aufbewahren säuerlicher Speisen in schlecht verzinkten Kupferkesseln vor und endet meist rasch, nachdem der Darmkanal sich spontan entleert hat. Auch Speisen, welche ranziges Fett enthalten, können aus einem solchen Kessel Cu in so grosser Menge aufnehmen, dass alarmierende Erscheinungen auftreten. Fettsaure Cu-Salze wirken nämlich ebenfalls giftig. In Frankreich standen vor 40 Jahren die absichtlichen Cu-Vergiftungen an Häufigkeit nur denen durch Arsen und Phosphor nach, so dass Tardieu aus einem einzigen Jahrzehnt unter 617 verbrecherischen Vergiftungen 110 durch Cu hervorgerufene zusammenstellen konnte. — Massenvergiftungen, aber unbeabsichtigte, sind in allen Ländern durch Cu gelegentlich vorgekommen; so beobachteten Heller & Pleischl eine solche in einem Wiener Krankenhause, welche 130 Personen betraf und von denen 9 starben. Im akademischen Krankenhause zu Leiden kamen durch einen schlecht verzinkten Kupferkessel solche Massenvergiftungen noch in den letzten Jahren vor.

Die **Dos. let.** der ätzenden Kupfersalze wird sehr verschieden angegeben: Hasselt berechnet sie auf 0,4—0,5 g, Seidel auf 1,0 g, Tardieu auf 2,0—3,0 g; Husemann, Taylor und Böcker geben sogar 30—60 g an. Dass Dosen von 30,0 g manchmal überstanden werden, gebe ich gern zu; dass aber schon 10,0 g töten können, erscheint mir unzweifelhaft. Vom Grünspan wirkten in einem Falle bei einem Erwachsenen 15,0 g trotz reichlichen Erbrechens tödlich; ein Kind starb an 1,25 g. In einem den letzten Jahren angehörigen Falle führten 29 g Kupfervitriol bei einer Frau den Tod herbei. Hunde sterben nach 5—6 g Sulfat oder Acetat binnen 3 Tagen.

Wirk. Wir müssen bei Kupfer und Zink scharf die lokalen Wirkungen von den resorptiven unterscheiden. Die lokalen sind bei den ätzenden Kupfersalzen besonders stark ausgesprochen; bei den nicht ätzenden wie Kupratin, Kupferalbuminat, Kupferhämol etc. treten sie auffallend zurück, so dass Rademacher die nicht ätzenden Kupferverbindungen geradezu für ungiftig erklärte. Dumoulin hat noch in unseren Tagen sich zu derselben Ansicht bekannt. Dass bei innerlicher Darreichung kleiner Dosen gewisser Cu-Salze in geeigneten einhüllenden Vehikeln sich Tiere monatelang ganz normal verhalten können, haben Dumoulin, Roger, Dubois und andere schon vor 2 Jahrzehnten dargethan. Der Satz gilt aber nicht für alle Cu-Präparate und gilt namentlich nicht für die subkutane Einführung. Namentlich Brandl hat bewiesen, dass länger dauernde stomachale Einführung von weinsaurem Kupferoxydnatrium, Kupferacetat, Kupferphenol, ölsaurem Kupfer, Kupferalbuminat, Kupferphyllocyanat und Kupfersulfat in nicht brechenerregender Dose eine zwar nicht akute, aber doch subakute und chronische Vergiftung herbeiführt. Eine ganz andere Frage ist, ob solche subakute und chronische Cu-Vergiftungen beim Menschen vorkommen. Sie mussten an Tieren hervorgerufen werden, um über die

resorptiven Wirkungen des Cu auch bei ak. Verg. des Menschen ins klare zu kommen. Während bei Arsenik und Antimonsalzen das Erbrechen und die Gastroenteritis auch nach subkutaner oder intravenöser Einverleibung der Gifte zu stande kommen, ist dies beim Kupfer nicht der Fall. Gerade dadurch wird bewiesen, dass das Erbrechen nach Kupfersalzen eine rein lokale Wirkung auf die Magenschleimhaut ist. Die Ausscheidung vom Blute aus erfolgt nur langsam und spärlich durch die Darmschleimhaut, wohl aber kontinuierlich durch die Galle. Dieser Ausscheidung kann eine zeitweise, beim Menschen unter Umständen 3 Monate lange, Deponierung des Metalles in der Leber vorausgehen. Durch Speichel, Harn und Milch werden nur Spuren des Metalles ausgeschieden. Im Blute wird ein Teil des Metalles, wie ich mit Klemptner fand, in die roten Blutkörperchen abgelagert; ob auch in die weissen, ist noch nicht genügend geprüft. Bei Einspritzung ins Blut sind die nicht ätzenden Cu-Verbindungen sehr erheblich giftig; 1—2 mg Cu wirken in solcher Form pro kg Tier bereits tödlich. Bei Einspritzung in einen Ast der Pfortader werden doppelt so grosse Dosen ertragen, da die Leber das Metall abfängt und als Nukleinat bindet. Harnack fand, dass das ins Blut gebrachte Cu ein spezifisches starkes Lähmungsmittel der Muskulatur und des Herzens ist. Nach Filehne besteht das Wesen der resorptiven Cu-Wirkung in Muskellähmung und centraler Paralyse. Die Resorption der innerlich gereichten Eiweissverbindungen des Cu ist eine sehr langsame und geringe; daher sind diese auch relativ ungiftig.

Sympt. Meist treten beim Menschen nach Genuss von Cu-Salzen sehr bald gastrische Erscheinungen auf; nur falls das Gift mit Speisen innig gemischt und dadurch in ein nicht ätzendes Doppelsalz umgewandelt worden war, können sie ½—2 Stunden ausbleiben. Zu nennen sind: ekelhafter Metallgeschmack, Erbrechen grünblauer Massen, Salivation, Brennen im Schlunde, Schmerzen im Magen und Dickdarm, Empfindlichkeit des aufgetriebenen Leibes, wirkliche Koliken, diarrhöische Entleerung erst blutiger, dann durch Schwefelkupfer braunschwarz gefärbter Massen, Tenesmus. Die Harnsekretion ist vermindert. Es besteht Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, Kräfteverfall, Angst; dann kommt es zu Schwindel, Betäubung, Schlafsucht, Konvulsionen, Parese der Glieder. Der Puls ist von Anfang an klein, die Haut kühl, die Respiration beschleunigt, dyspnoisch. Falls der Tod nicht zu schnell eintritt, erfolgt Ikterus. Am Zahnfleisch kann ein Kupferrand auftreten. Bei der Darreichung therapeutischer Dosen von Kupfersulfat als Brechmittel äussert sich die ganze Wirkung lediglich in bald auftretendem Erbrechen, welches die Gesamtmenge des Mittels wieder nach aussen befördert und rasch wieder Euphorie herbeiführt. Nur bei sehr empfindlichen Personen bleibt ein Gefühl von Abgeschlagenheit und Schwäche für einige Stunden zurück.

Verl. Der Tod erfolgte am ersten, dritten, vierten, manchmal sogar erst am achten Tage. Weitaus häufiger jedoch bleibt Pat. am Leben und hat noch monatelang an chronischer Gastritis, Darmgeschwüren und Leibschmerzen zu leiden, die sich zum Bilde der sogen. Kupferkolik, Colica aeruginis zusammensetzen können. Man versteht darunter bei subakuter und chronischer Verg. auftretende Anfälle, welche

von der Bleikolik namentlich dadurch verschieden sind, dass sie nicht mit hartnäckiger Stuhlverstopfung, sondern mit zahlreichen Stuhlentleerungen und Tenesmus verbunden sind. Die Entleerungen nehmen allmählich eine grünlichgelbe Farbe an, enthalten Schaum und Schleim sowie Streifen von Blut. Der Leib ist im Gegensatz zur Bleikolik aufgetrieben und druckempfindlich. Die Temperatur kann fieberhaft sein. Die Krankheit hält 1—2 Wochen an, geht dann aber in Genesung aus. Einige Autoren erkennen die Existenz einer reinen Kupferkolik nicht an, da neuere einwandfreie Beobachtungen darüber fehlen.

Ther. Ausspülung des Magens mit Wasser, dem Ferrocyankalium zugesetzt ist, hebt die Aetzwirkung der Cu-Salze sofort auf, indem sich unschädliches unlösliches rotbraunes Ferrocyankupfer bildet, welches in Wasser fein verteilt aus der Magensonde mit abfliesst. Recht brauchbar ist auch Auswaschung des Magens mit Wasser, in dem man überschüssig Magnesia usta ponderosa suspendiert hat, da diese sofort die etwaige saure Reaktion beseitigt und das Metall aus seiner Lösung ausfällt. Man hat weiter empfohlen, Traubenzucker resp. Milchzucker zu geben, um durch die reduzierende Wirkung desselben das Kupfer unlöslich und unschädlich zu machen. Auch Limatura Ferri hat man empfohlen, damit das Cu sich darauf metallisch niederschlage. Ferner sind Eiweiss, Milch, Schwefel und Tierkohle zu nennen. Die rasche Ausspülung des Magens bleibt aber die Hauptsache. Ranzige Fette dürfen nicht gegeben werden, da fettsaures Kupfer resorbierbar und giftig ist. Kupferkessel in der Küche dürfen niemals Grünspan ansetzen, sondern müssen immer blank gescheuert werden.

Sekt. Zunge und Rachen oft blaugrünlich verfärbt. Der ganze Darmtraktus vom Oesophagus bis zum Anus kann gerötet, geschwellt, ekchymosiert, ja ulceriert sein. In seltenen Fällen führten die Geschwüre im Magen, Dünndarm oder im Rectum zur Perforation und zum Austritt von Chymus in die Bauchhöhle. Die Schleimhaut des Verdauungstraktus ist, falls der Tod rasch erfolgte, häufig an vielen Stellen wie die Zunge grünlich oder blaugrün verfärbt und wird beim Betupfen mit Ammoniak tiefblau. — Unter den serösen Häuten können Ekchymosen sich finden. — Nicht selten besteht Ikterus. Die Leber weist, falls der Tod erst nach einigen Tagen erfolgte, Verfettungen, die Niere parenchymatöse Nephritis auf. Die Galle ist dunkel und giebt Kupferreaktionen; oft enthält sie auch etwas Blutfarbstoff. Braune Verfärbung des Blutes durch Hämatinbildung ist bei Tierversuchen häufig, bei Menschen nur sehr vereinzelt beobachtet. Die Leichen zeigen manchmal wenig Neigung zu Fäulnis. — Mikroskopische Untersuchungen der Muskeln liegen leider nicht vor, dürften aber interessante Aufschlüsse geben. — Bei den mit nicht ätzenden Doppelsalzen vom Blute oder vom subkutanen Gewebe aus vergifteten Tieren ergab uns die Sektion hochgradige Anämie, Blutaustritte in die Magen- und Dickdarmschleimhaut sowie hämorrhagische Ulcera, besonders im Magen. Blutaustritte fanden wir auch unter den Pleuren, unter dem Endokard und namentlich in der Niere.

b) Chronische Vergiftung, Cuprismus chronicus s. Aeruginismus.

Aet. Die Frage, ob beim Menschen eine wirkliche chronische Kupfervergiftung vorkommt, wird von vielen Autoren, wie z. B. von Lewin, verneint; an Tieren lässt sich eine solche jedoch sicher herbeiführen. Das was die älteren klinischen Berichte als Cuprismus bezeichnet haben, beruht teils auch auf anderen Metallen, teils ist es eine sich oft wiederholende akute Vergiftung, teils handelt es sich um mechanische Wirkungen des Kupferstaubes bei Kupferarbeitern, wodurch die Haare und Zähne grünlich gefärbt werden. Ausser den Arbeitern der Kupfer- und Messingbranche kommen für diese fragliche Vergiftung a priori alle Menschen in Betracht, welche mit Nahrungs- oder Genussmitteln oftmals kleine Mengen Kupfer aufnehmen. Dass durch die Reverdissage Gurken und grüne Gemüse kupferhaltig werden, wurde schon oben erwähnt. Da das Saatgetreide zum Schutz gegen Parasiten oft „gekupfert“ wird, kann es uns nicht wunder nehmen, dass man im Getreide Cu nachweisen kann. Die auf diese Weise ins Mehl gelangte Cu-Menge wird ferner oft noch dadurch vermehrt, dass der Bäcker absichtlich dem Teig etwas Kupfervitriollösung zusetzt, da das Gebäck nach Bruylants danach ansehnlicher ausfällt und durch grösseren Wassergehalt wesentlich schwerer wird. Bekanntlich besprengt man die Weinstöcke und manche andere Kulturgewächse jetzt zum Schutz gegen gewisse Befallpilze mit sogen. Bordelaiser Brühe, d. h. mit einem Gemische von Aetzkalk und Kupfervitriol. Das Cu geht dabei in die Weinstöcke, in die Trauben und spurweise in den Most über. Trotzdem wir also alle in Brot, Gemüse und Wein häufig Cu aufnehmen, sind die in Betracht kommenden Mengen fast durchweg so unbedeutend, dass eine Aufspeicherung derselben in toxischen Mengen bei der relativen Ungiftigkeit des Kupfers im Gegensatz zum Blei auch bei jahrelanger Zufuhr nicht eintritt. Seltenere Anlässe, sich einer Cu-Verg. auszusetzen, sollen zahlreiche Kupferamalgamplomben der Zähne und mit Kupferfarben gefärbtes Naschwerk geboten haben.

Wirk. Unter den Autoren, welche noch jetzt für das Vorkommen der chron. Cu-Verg. beim Menschen eintreten, nenne ich, ohne ihm beizustimmen, namentlich Kurth. Als Frühsymptome werden Anämie, Nervosität und Neuralgien genannt. Dann kommt es manchmal zu Appetitlosigkeit, Abmagerung, Tremor, Schwäche, Husten, kalten Schweissen, Verdauungsstörungen, Diarrhöen. Am Zahnfleisch bildet sich ein purpurroter oder auch dunkler Saum und die Zähne färben sich grün oder olivenfarbig. Murray beschreibt dasselbe Krankheitsbild, bezieht es aber auf Messingverg., da die Beobachtungen an Messingarbeitern in Birmingham und in den Edisonwerken gemacht worden sind. Er will auch Exantheme, Aphonie und Tremor wahrgenommen haben. Die an Tieren gemachten Versuche fielen natürlich bei innerlicher Darreichung z. B. von Kupfervitriol verschieden aus, je nachdem brechfähige oder nichtbrechfähige Tiere gewählt worden waren, obwohl zuzugeben ist, dass auch brechfähige bei wiederholter Darreichung von Kupfervitriol sich an Dosen gewöhnen, welche zu Anfang

sicher Erbrechen auslösten. Bei der chron. Verg. von Pflanzenfressern mittels Kupfervitriol bekommt man natürlich keine reine Kupferwirkung, sondern eine chronische Verg. durch ein saures Aetzmittel. Sehen wir von allen solchen fehlerhaften Versuchen ab, so ergiebt sich, dass das Metall vom Darmkanal aus namentlich aus den organischsauren und fettsauren Verbindungen schliesslich doch in toxischer Menge zur Resorption gelangt und die Tiere tötet (Tschirch, Ellenberger, Brandl, Baum & Seeliger etc.). Die geeignetsten Versuchstiere sind Katzen, während Hunde wenig empfindlich für Cu sind. Aber auch an Ziegen und Schafen liegen Versuche vor. Die wenig charakteristischen Symptome bestanden in Schwäche, Appetitlosigkeit, Abmagerung, manchmal Haarausfall, Darmkatarrh, Krämpfe, Lähmungen. Letztere beginnen nach Roger am Hintertier und steigen allmählich auf. Falls die Tiere gravid sind, werden auch die Leibesfrüchte mit vergiftet; ferner ist auch die denselben vom Muttertier post partum gebotene Milch nicht ganz kupferfrei.

Sekt. Baum & Seeliger fanden im Magen nichts Besonderes, wohl aber im Dünndarm chron. Katarrh der Schleimhaut und in Leber und Niere parenchymatöse und fettige Degeneration sowie reichliche Hämosiderinablagerung in der Leber. Das Pankreas fanden Baum & Seeliger sowie auch Klemptner krankhaft verändert. Blutaustritte konnten in verschiedenen Organen, z. B. auch im Herzen und Zwerchfell wahrgenommen werden. In der Milz treten die Malpighischen Körperchen stärker hervor. — Einen Fall von chron. Kupferimprägnation der Kornea durch einen Zündhölzchensplitter beschrieb Goldzieher. Es handelte sich um rote Flecken, welche wohl aus erst gelöstem, aber dann durch Reduktion wieder ausgefälltem Kupfer bestanden.

Ther. Prophylaktisch hat die Medizinalpolizei dafür zu sorgen, dass in Mehl, Brot, Wein, Gemüse, Gurken Kupfer nur in sehr geringen Mengen, die mit der Zunge nicht wahrnehmbar sind, vorkommt. Nach Galippe und nach Lehmann werden Kupfersalze schon schmeckbar, wenn sie nur 0,05 % der Speisen ausmachen. Sobald wir in Gurken, Bohnen, Erbsen Kupfer zu schmecken anfangen, sollen wir nicht weiter essen. In Zuckerwaren, Schnaps, Essig etc. soll gar kein Cu geduldet werden. In den Kupferbergwerken, Kupferschmieden, Gelbgiesserwerkstätten etc. sorge man für Staubfreiheit, Reinlichkeit, Ventilation. Ob das im Körper abgelagerte Cu durch Medikamente oder Schwitzkuren zur schnelleren Ausscheidung gebracht werden kann, ist unbekannt.

Nachw. Cu ist in Tieren und Pflanzen verbreiteter als man denken sollte. Quantitative Angaben über den Cu-Gehalt von hygienisch in Betracht kommenden Vegetabilien, Nahrungs- und Genussmitteln finden sich bei Tschirch und bei Lehmann. Unter Pflanzen, welche in spezifischer Weise das Cu des Bodens in sich aufspeichern, stellen die Botaniker Trifolium pannonicum obenan; toxikologisches Interesse hat diese Pflanze nicht. Von Tieren wurden die mit Kupferblut versehenen Wirbellosen und die mit prächtigen Kupferfarben der Federn geschmückte Vogelgruppe schon oben erwähnt. Alle anderen Tiere und der normale Mensch können gelegentlich kleine Mengen von Cu enthalten. Das für den Cu-Nachweis wichtigste Organ ist die Leber. Nach Slowtzoff findet sich das Cu in diesem Organ als Nukleinverbindung; diese wird durch Pepsinsalzsäure völlig zerlegt, während sie von 2%iger Natronlauge nicht angegriffen wird. Nächst der Leber ist die Galle, die Wandung des Magen-

darmkanales und die Niere auf Cu zu untersuchen. Im Blute findet sich, wie ich mit Klemptner fand, das Cu nicht im Serum, sondern in den Blutkörperchen. Versetzt man Hämoglobinlösung mit sehr verdünnter Lösung eines Cu-Salzes, so erhält man einen Niederschlag, welcher den gesamten Blutfarbstoff einschliesst. In getrocknetem Zustande kommt derselbe als Kupferhämol in den Handel. Dieses Präparat ist bei innerlicher Darreichung eine der ungiftigsten Cu-Verbindungen. Die Zerstörung organischer Massen zum Zweck des Cu-Nachweises kann auf trockenem und auf nassem Wege geschehen. Wo es sich um quant. Bestimmung handelt, hat man die von Lehmann angegebenen Fehlerquellen zu berücksichtigen. Beim nassen Zerstören muss man sehr energisch vorgehen, da sonst ein Teil der Cu-Verbindungen unzerstört bleibt. Von Reaktionen kommen folgende in Betracht: 1. Schwefelwasserstoff fällt schwarzes Schwefelkupfer, welches in verdünnter HNO_3 leicht löslich ist; ein wenig löslich ist es auch in Schwefelammonium. 2. Alkali fällt blaues $Cu(OH)_2$, das in der Hitze zu schwarzem CuO wird. 3. Ammoniak bewirkt in kleinen Mengen eine blaue Fällung und löst diese bei weiterem Zusatz zu einer tief lasurblauen Flüssigkeit. 4. Ferrocyankalium fällt braunrotes Ferrocyankupfer, welches sich in Ammoniak löst. 5. Blausäurehaltige Guajaktinktur giebt noch bei 500000-facher Verdünnung der Cu-Lösung eine blaue Färbung. 6. Metallisches blankes Eisen überzieht sich in Cu-Lösungen mit einer Schicht von metallischem Kupfer. 7. Bringt man in eine schwach angesäuerte Cu-Lösung einen Zink- und einen Platinstreifen, so wird das Cu hauptsächlich am Platin abgeschieden und kann von diesem leicht durch HNO_3 abgelöst werden. 8. Pyrogallol in kaltgesättigter Natriumsulfidlösung aufgelöst, färbt sich mit Cu-Salzen blutrot. Diese Reaktion ist ungemein empfindlich, ist aber nicht immer brauchbar. 9. Diphenylkarbazid färbt sich mit Cu-Salzen violett. Auch diese Probe ist sehr empfindlich (Cazeneuve). — Zur quantit. Bestimmung grösserer Mengen wägt man das Metall als CuO. Bei sehr kleinen Mengen hat Lehmann kolorimetrisch das Cu als Ferrocyanverbindung bestimmt. Die dabei eintretende Braunfärbung wird durch Nitrite verhindert. Wo solche anwesend sind, hat man durch Harnstoffzusatz vorher die salpetrige Säure zu Stickstoff zu reduzieren. Von massanalytischen Methoden für Cu-Bestimmungen kommen zwei in Betracht, welche beide darauf beruhen, dass aus neutralen oder schwach sauren Kupferoxydsalzlösungen überschüssiges Jodkalium das Cu in Gestalt von Kupferjodür unter gleichzeitiger Entwickelung von freiem Jod niederschlägt. Dieser Vorgang wird durch die Formel verständlich: $2\,CuSO_4 + 4\,KJ = Cu_2J_2 + 2\,K_2SO_4 + 2\,J$. Das freie Jod wird entweder mit Thiosulfatlösung titriert oder zur Oxydation von schwefliger Säure gebraucht, die man in gerade ausreichender Menge (mit Stärkelösung) zufügt. Die saure Flüssigkeit wird mit Kalilauge titriert. — Endlich kann das Cu auch elektrolytisch abgeschieden und so bestimmt werden.

Lit. Akute Verg. Kasuistisches findet sich bei Seidel in Maschka p. 282. — Tierkasuistik bei Fröhner. — O. V. Petersson, Upsala läkaref. förh. 18, 1883, p. 142; Schm. Jb. Bd. **198**, p. 28 (Verg. eines Knaben; zweifelhafter Fall). — A. Gautier, Le cuivre et le plomb. Paris 1883. — Dumoulin, Bull. de l'ac. d. Belgique 1884, Nr. 10, p. 1089; Sem. méd. 1885, p. 408. — Brit. med. Journ. 1884, I, p. 888 (Verg. mittels Vitriol in Bier). — Mair, Friedreichs Bl. f. ger. M. Jg. **38**, 1887, p. 86, p. 201 u. 233. — E. Harnack, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1875, p. 46. — Harnack & Hafemann, ebenda Bd. **17**, 1883, p. 145 mit Tafel. — Ellenberger & Hofmeister, Arch. f. Tierhk. Bd. **9**, 1883, p. 325. — Roger, Revue de méd. 1887, nov.; med. Cbl. 1888, p. 487. — A. Tschirch, Das Kupfer etc. Stuttgart 1893, p. 67 (mit weiterer Lit.). — M. Klemptner, Zur Wirkung des Kupfers auf den tierischen Organismus. Diss. Dorpat 1894. — J. Jutt, Ueber die Verbindungen des Blutfarbstoffes mit Schwermetallen. Diss. Dorpat 1894. — Cervello, Arch. di Farmacol. **2**, 1894, p. 481 (Kupfer wirkt hämoglobinbildend). — Scarpinato, ebenda **3**, 1895, p. 557 (Cuprohämol steigert bei Tieren und Menschen den Hämoglobingehalt des Blutes). — R. Kobert, D. m. W. 1895, Nr. 1 u. 3, p. 4 u. 44. — W. Filehne, ebenda Nr. 19 u. 1896, Nr. 10. — Leo Schwarz, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 437. — A. Tschirch, Schweizer W. f. Pharm. 1895, Nr. 13 (Wirkung auf Pflanzen). — Baum & Seeliger, Arch. f. Tierhk. Bd. **22**, 1896, H. 3 (Uebergang in die Milch). — J. Brandl, Arb. aus d. kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **13**, 1896, p. 105. — Arn. Koldewey, Ueber die phys. Wirk. des Kupfers. Diss. Berlin 1896. — Baum & Seeliger, Arch. f. Tierhk. Bd. **23**, 1897, H. 6 (vergleichende Versuche über die Giftigkeit verschiedener Präparate). —

Bonnet, Gaz. des hôp. 1899, Nr. 33 (let. Verg. durch Sulfat). — E. Schäfer, Kl.-ther. W. 1903, Nr. 49 (let. Verg. eines Säuglings).

Chronische Verg. Mair, Ueber Kupfervergiftungen durch den Gebrauch kupferner Geschirre in Küche und Keller. Mit neuen chemisch-toxikol. Versuchen über die Wirkungen der fetten Kupferverbindungen. Preisschrift München 1839, abgedr. in Henkes Ztschr. f. Staatsarzneikunde, fortges. von Behrend Jg. **34**, 1854, H. 3. — Ellenberger & Hofmeister, Arch. f. Tierhk. Bd. **9**, 1883, p. 325. — Burq, Journ. de thér. **10**, 1883, p. 350 (Kupferarbeiter werden gegen Infektionskrankheiten relativ immun). — A. Houlès & de Pietra Santa, Journ. de Pharm. et de Chim. **9**, 1884, p. 303 (die Kupferarbeiter werden nicht immun, aber auch nicht durch den Metallstaub krank; Kupferkolik giebt es nicht). — Dubois, The Pharmac. Era **2**, 1888, p. 22 (chron. Cu-Verg. an Tieren liess sich nicht erzeugen). — K. B. Lehmann, M. m. W. 1891, Nr. 35—36; Arch. f. Hyg. Bd. **24**, 1895, p. 73. — Goldzieher, Cbl. f. Augenhk. 1895, Jan. — Brandl, siehe oben. — Filehne, siehe oben. — Baum & Seeliger, D. Tierärztl. W. 1896, Nr. 36—37; Arch. f. Tierhk. Bd. **24**, 1898, H. 1—2. — Ellenberger, ebenda H. 2. — H. A. Kurth, New York med. Rec. 1900, nov., p. 731. — W. Murray, Brit. med. Journ. 1900, 2 june, p. 1334. — L. Lewin, D. m. W. 1900, p. 689. — K. B. Lehmann, Würzburger phys.-med. Ges., Abdr. aus den Sitz.-Ber. 1903 (sehr chron. Verg. von Katzen).

Hygienisches. Wiegmann, Flora 1836, I, p. 21 (Cu in Trifolium pannon.). — Gallard, Le cuivre et les conserves de légumes. Paris 1883 (das Kupfern ist unschädlich). — Arm. Gautier, Le cuivre et le plomb dans l'alimentation et l'industrie au point de vue de l'hygiène. Paris 1883. — A. Houlès et de Pietra-Santa, Compt. rend. **97**, 1883, p. 1562. — C. T. Kingszett, Sanit. Record 1883, p. 304 (Cu in der Nahrung). — Galippe, Journ. de thér. **10**, 1883, Nr. 3, p. 115 (auch ungekupfertes Getreide enthält Cu). — Bruylants, Bull. de l'ac. de méd. de Belgique 1889 (Versuche über Cu-Zusatz zum Teig). — Jules van den Berghe, Rev. internat. des falsif. **3**, 1900, p. 175 (Cu im Brot). — A. Tschirch, Schweizer W. f. Pharm. **29**, 1891, p. 344 (phyllocyaninsaures Cu). — Derselbe, Das Kupfer, vom Standpunkte der gerichtl. Chemie, Tox. u. Hygiene, mit besonderer Berücksichtigung der Reverdissage der Konserven und der Kupferung des Weins und der Kartoffeln. Stuttgart 1893 (mit erschöpfender Lit.). — A. Jaksch, Chem.-Ztg. 1891, Nr. 6 (zur Reverdissage ist nur das Acetat, nicht das Sulfat brauchbar). — Chem.-Ztg. 1891, Nr. 4 u. 1892, Nr. 64, p. 1148 (ein Gehalt von 25 mg Cu in 1 kg Konserven ist zulässig). — V. Vedrödi, ebenda 1893, Nr. 104, p. 1932 (Cu im Sandboden u. seinen Gewächsen). — S. Meyerhardt, Studien über die hyg. Bedeutung des Cu. Diss. Würzburg 1890 (unter Lehmann, mit viel Lit.). — E. Haselhoff, Landwirtsch. Jb. Bd. **21**, 1892, p. 263. — A. Kant, Exp. Beiträge zur Hygiene des Cu. Diss. Würzburg 1892 (Verh. des Cu zu Wein u. Essig). — E. Mock, Unters. über die hyg. Bedeutung des fettsauren Cu. Diss. Würzburg 1892 (die Angaben der Lit. über die Giftigkeit der fettsauren Salze des Cu sind übertrieben u. konnten daher nicht durchaus bestätigt werden). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. **27**, 1896, p. 1 (Cu-Gehalt von Pflanzen u. Tieren in Cu-reichen Gegenden). — C. Rumm, Ber. d. Botan. Ges. **13**, 1895, p. 189 (Wirk. der Bordelaiser Brühe auf Pflanzen). — H. Karsten, Z. d. Oesterr. Ap.-Vereins **34**, 1896, p. 84 (durch Wein von gekupferten Weinstöcken soll Brechruhr entstanden sein). — E. Fromm, Z. f. Med.-Beamte 1900, Nr. 9 (die Reverdissage ist ein „erlaubtes kaufmännisches Herausputzen der Ware"). — Th. Omeis, Z. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussm. 1903, p. 116 (Wein von gekupferten Reben ist unschädlich). — Hohmann, Soziale Praxis 1903, 10. Sept. (das Gelbgiesserfieber kommt bei guter Ventilation nicht mehr vor). — Ch. Yokote, Arch. f. Hyg. Bd. **50**, 1904, p. 193 (Kupfersalzlösungen werden vom Erdboden grösstenteils unlöslich gemacht).

Chemisches. E. Harnack, Z. f. physiol. Ch. Bd. **5**, 1881, p. 198 (Cu-Verbindungen des Albumins). — E. Gienandt, Ueber die Lokalisation des Cu im tierischen Körper nach allgem. Cu-Verg. Diss. Würzburg 1892 (in der ausgespülten Leber konnten Kunkel & G. kein Cu nachweisen, wohl aber in Darm, Nieren u. Blut). — F. W. Haussmann, Americ. Journ. of Pharm. **64**, 1892, H. 6 (in Fluidextrakten ist oft Cu enthalten). — G. Hell, Pharm. Post **27**, 1894, p. 184 (Cu in Filix- u. Cubebenextrakt). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. **24**, 1895, p. 1 u. 18; Bd. **30**, 1897, p. 250. — V. Vedrödi, Chem.-Ztg. 1896, Nr. 40 u. Nr. 59. — A. Bach, Compt. rend. **128**, 1899, p. 363 (Formaldoxim als Reagens auf Cu). — Pozzi-Escot, ebenda **130**, 1900, p. 90 (mikrochem. Nachw.). — F. M. Litterscheid, Z. f. anal. Ch. 1902, p. 219 (massanalyt. Bestimmung). — Slowtzoff, Hofmeisters Beiträge

Bd. 2, 1902, p. 307. — Franz Rautenberg, Ueber das Verhalten von Eiweisslösungen zu den Lösungen einiger Metalloxyde und zu den Metalloxydhydraten. Diss. Rostock 1902 (die Cu-Resorption im Magendarmkanal ist für gewöhnlich sehr gering; bei Anwesenheit grösserer Alkalimengen im Darm kann sie aber steigen). — Church, Chem. News **19**, 1869, p. 265 und **65**, 1892, p. 218 (Turacin). — Gamgee, Proc. Roy. Soc. **59**, 1896, p. 339 (Verwandtschaft des Turacins mit dem Hämoglobin). — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. **98**, 1903, p. 411 (Hämocyanin, mit Aufzählung der gesamten Lit. u. Abb. der Krystalle). — M. Henze, Z. f. physiol. Ch. Bd. **33**, 1901, p. 417 (Cu-Gehalt der Cephalopodenleber). — O. v. Fürth, Vergl. chem. Phys. d. niederen Tiere (Jena 1903), p. 587 (mit Lit.).

9. Aluminium und seine Verbindungen.

Vork. Das Aluminium ist das verbreitetste aller Metalle. Es findet sich in etwa 200 verschiedenen Mineralien. Es ist das Metall, welches „auf der Strasse liegt". Seine Menge im Thon beträgt 15—20%; in Granit, Gneis, Glimmerschiefer sind 6—13% Al enthalten. Thonerde mit etwas Eisenoxyd verunreinigt bildet den Korund. Auch Rubin, Saphir, Topas, Granat, Lasurstein und Turmalin enthalten Al. Zur Herstellung von Thonerdehydrat, von schwefelsaurer Thonerde etc. dient der nach der französischen Stadt Baux benannte Bauxit, ein aus Aluminiumhydroxyd $Al(OH)_3$, Eisenoxyd und Kieselsäure bestehendes Mineral, welches sich aber auch in England, Hessen, Steiermark etc. findet. Wöhler machte 1827 der bis dahin herrschenden Anschauung, die Thonerde sei ein Element, ein Ende, indem er aus derselben das Aluminium abschied. Die fabrikmässige Herstellung dieses Elementes unternahm zuerst der französische Chemiker Deville; er war im stande, auf der Pariser Weltausstellung einen Barren des „Silbers aus Lehm" auszustellen. Seit die elektrolytische Darstellung des Aluminiummetalles im grossen vorgenommen wird, ist die Verwendung dieses Metalles zu den verschiedensten Zwecken in Vorschlag gebracht worden, da es jetzt seines billigen Preises wegen mit anderen Metallen konkurrieren kann. Bei dieser elektrolytischen Darstellung geht man vom Aluminiumoxyd Al_2O_3, d. h. von der Thonerde aus, welche in geschmolzenem Kryolith $AlF_3 + 3NaF$ gelöst wird. Dieser Kryolith kommt in Grönland in mächtigen Lagern vor. Eine krystallinische Sorte der Thonerde kommt als Schmirgel zur Verwendung. Gewöhnlicher Thon, Bolus alba oder Argilla, ist Aluminiumsilikat. Bei der grossen Verbreitung der Aluminiumverbindungen auf unserem Erdball kann es uns nicht wundern, dass Spuren davon in der Asche z. B. der Getreidearten vorkommen. Grössere Mengen des Metalles finden sich, wie schon in Bd. I, S. 18 gesagt wurde, nur in Lycopodiaceen.

a) Akute Vergiftung.

Aet. Von den Salzen der Thonerde sind namentlich das essigsaure und das unter dem Namen Alaun bekannte für die Toxikologie von Interesse, da sie beide lokal ätzend wirken. Das essigsaure Aluminium existiert nur in wässeriger Lösung, aus der es beim Aufkochen unter Umwandlung unlöslich ausgefällt wird. Gerade dieser

Eigenschaft wegen findet es in der Färberei sowie zum Wasserdichtmachen von Zeugstoffen ausgedehnte Verwendung. Endlich wirkt es konservierend und dient daher zur Einbalsamierung sowie zum Wundverband. Das unter dem Namen Liquor Aluminii acetici offizinelle Präparat ist ein basisches Acetat, welches in einigen Ländern auch als Liquor Burowii bezeichnet wird. Bisweilen wird mit diesem Namen aber auch ein bleihaltiges Gemisch bezeichnet. Alle Acetate können gelegentlich irrtümlich getrunken werden und wirken dann ätzend. Mit dem Gruppennamen Alaune im chemischen Sinne bezeichnet man eine ganze Klasse von Körpern, nämlich die Doppelsalze des Aluminiumsulfates. Im praktischen Leben versteht man aber meist unter Alaun, Alumen, den Kalialaun $AlK(SO_4)_2 + 12H_2O$, welcher in der Technik und in der Medizin ausgedehnte Verwendung findet. Im entwässerten Zustande heisst er Alumen ustum, gebrannter Alaun, und ist dann ein noch stärkeres Aetzmittel als in der wasserhaltigen Form. Meines Wissens sind 3 Fälle von tödlicher Verg. durch die genannten Präparate in früherer Zeit vorgekommen. Von modernen Aluminiumpräparaten, welche unter Umständen beim irrtümlichen Trinken ätzend wirken könnten, nenne ich z. B. Alsol oder Aluminium aceticotartaricum, Cutol oder Aluminium borotannicum, Boral oder Aluminium borotartaricum, Alumnol oder naphtholsulfonsaures Aluminium.

Wirk. Analog der der ätzenden Zinksalze, nur schwächer.

Sympt. Alle Patienten klagten sofort über Brennen im Mund und Schlund, die wie gegerbt aussahen; ferner bestand Uebelkeit, Magenschmerz und blutiges oftmaliges Erbrechen. Respirations- und Pulsbeschleunigung können hinzukommen. Vor kurzem teilte Kramolik einen in Budapest vorgekommenen interessanten Fall mit. Ein 30jähriger Ministerialbeamter benutzte Alaun zur Herstellung von Gurgelwasser, indem er sich eine, allerdings sehr starke, Lösung des Mittels in Wasser bereitete. Bei Benutzung dieses Gurgelwassers verschluckte er versehentlich einen kleinen Teil davon. Es entwickelte sich sofort eine schwere Entzündung des Magens; der unvorsichtige Patient musste sich innerhalb 48 Stunden nicht weniger als 39mal erbrechen. Das Erbrochene bestand aus Schleim und chokoladefarbigem Blute. Die Empfindlichkeit des Magens war so gross, dass Patient nicht einmal Wasser bei sich behalten konnte. Auch die Nieren zeigten schwere Reizerscheinungen. Der Urin enthielt rote Blutkörperchen und hyaline Cylinder. Der Patient fühlte sich sehr krank und war erst 13 Tage nach der Vergiftung wieder genesen. Nach Zonder stehen bei der Alaunverg. von Hunden nervöse Sympt. im Vordergrund, während das Erbrechen ganz fehlen kann. Die Tiere werden rasch anämisch und verlieren an Gewicht. Die Sehnenreflexe werden herabgesetzt, die Glieder paretisch und steif. Bei von Siem unter H. Meyer mit nicht ätzenden Doppelsalzen ausgeführten subkutanen Vergiftungen kam es zu Kachexie, Erbrechen, Parese der Glieder und Somnolenz. Die **letale Dose** betrug 250—300 mg Al_2O_3 pro kg Tier. Der Blutdruck wird dabei stark erniedrigt. Krämpfe können kurz vor dem Tode vorkommen.

Ther. Auswaschen des Magens, Darreichung von milden Alkalien und von Milch.

Sekt. Aetzungen in Mund, Schlund, Magen. Darm hyperämisch. Die Befunde von seiten des Nervensystems werden besser bei der chron. Verg. besprochen.

b) Chronische Vergiftung.

Aet. Da das Trinkwasser und das Mehl meist Al-haltig sind, gelangt bei allen Menschen fortdauernd etwas Thonerde in den Darmkanal. Da dem Brotteig, um seine Backfähigkeit zu erhöhen, oft noch unerlaubterweise Alaun zugesetzt wird, wird dadurch die in den Darm gelangende Al-Menge auch noch erhöht. Weiter hat man zeitweise immer wieder versucht, Aluminiumgefässe für Nahrungs- und Genussmittel einzuführen, wie z. B. Feldflaschen und Kochkessel für das Militär; man hat ferner versucht, Konservebüchsen mit Aluminiumlot zu verlöten. Bei längerdauernder Berührung nehmen sehr viele Speisen und Getränke dabei Al auf. Kommen wir nun dadurch in Gefahr der chronischen Aluminiumvergiftung? Wie die Beobachtung der letzten Jahre gezeigt hat, bleibt, selbst wenn noch ausserdem gelöste Aluminiumsalze in nicht ätzender Form eingenommen werden, der Organismus des Menschen und der höheren Tiere Al-frei, da dieses Element in Form seiner sämtlichen Verbindungen, soweit sie nicht ätzen, unresorbierbar ist oder wenigstens meist sofort wieder quantitativ ausgeschieden wird. Dazu stimmt, dass auch an den zahllosen jetzt in der Aluminiumbranche beschäftigten Arbeitern bis jetzt keine Gewerbevergiftung beobachtet worden ist. Solange diese Thatsachen nicht festgestellt bezw. experimentell erhärtet waren, habe ich gegen die Versuche z. B. Konserven in Aluminiumbüchsen, Bier in Aluminiumfässern aufzuheben und den Brotteig mit Alaun zu versetzen, energisch Front gemacht. Obwohl ich jetzt von der relativen Ungiftigkeit der nicht ätzenden Thonerdeverbindungen bei innerlicher Darreichung überzeugt bin, halte ich trotzdem natürlich den Zusatz von Alaun zum Backgut für ebenso verwerflich als den von Kupfervitriol, schon weil die Verdaulichkeit des Brotes dadurch vermindert wird. Die Verwendung von Al-Geschirren in der Küche verbietet sich ihrer geringen Haltbarkeit wegen ganz von selbst. Die Verwendung in der zahnärztlichen Praxis zu Prothesen und Amalgamen hat nur wenig Lobredner; das Gleiche gilt in der chirurgischen Praxis von Trachealkanülen. Das Ueberziehen der Pillen mit Aluminiumfolie hat sich nirgends eingebürgert. Die innerliche Darreichung von Pillen, welche Argilla als Konstituens enthalten, ist nicht häufig und dauert immer nur kurze Zeit. Kurzum, die Möglichkeit, Aluminium innerlich aufzunehmen, ist zwar immer vorhanden, nimmt aber keineswegs zu, sondern jetzt schon wieder eher ab. Ob Al Gallensteinbildung hervorrufen kann, bedarf weiterer Untersuchungen.

Sympt. Wir müssen, um über chron. Al-Verg. etwas auszusagen, uns an Tierversuche halten, bei denen nicht ätzende Al-Verbindungen mit Umgehung des Magendarmkanals wiederholt eingespritzt werden. Wir erwähnten schon oben die Versuche von Siem an Hunden, Katzen und Kaninchen mit milchsaurem Thonerdenatriumdoppelsalz. Die

Mehrzahl derselben verlief subakut und chronisch. Döllken hat die Versuchsreihe später in analoger Weise fortgesetzt und ähnliche Ergebnisse erzielt, nur sah er nie Erbrechen, wohl aber häufiger vor der centralen Lähmung Reizungserscheinungen des Nervensystems auftreten. Der Tod erfolgte bei Kaninchen nach Injektion der letalen Dose unter die Haut erst nach 12—25 Tagen. Bei Katzen kann das Bild der Bulbärparalyse auftreten.

Sekt. Zonder fand Abnahme der Chromatinschollen, aber nur leichte Veränderung der Kerne in den Nervenzellen. Döllken fand Trübung der Pia über der Konvexität des Gehirnes. In den Ganglienzellen fand sich trübes, glasiges Aussehen, feinkörniger Zerfall des Protoplasma, Kernschwund, aber nur selten Vakuolisation. In der grauen Substanz des Rückenmarkes fanden sich in allen Fällen kapillare Blutungen. Das Parenchym der Leber und Niere kann degeneriert sein. Kunkel ist der Meinung, dass die von Siem und Döllken in vita und post mortem beobachteten Veränderungen dadurch zu stande kommen, dass das zur Injektion benutzte Doppelsalz mit den Phosphaten des Blutes und des Centralnervensystems einen unlöslichen Niederschlag giebt. Ich kann dieser Meinung nicht beistimmen.

Nachw. Wie oben schon gesagt wurde, enthalten Menschen und höhere Landtiere ausserhalb des Darmkanales meist kein Aluminium, wohl aber im Magen- und Darminhalt, falls sie reichlich Vegetabilien aufgenommen haben. In meinem Institute wurde nur in Prostatakonkrementen eines alten Mannes und in einigen Gallensteinen Aluminium nachgewiesen. Die Prostatakonkremente wurden unter heftigen Schmerzen ausgestossen. In der Lit. fand ich darüber nichts. — Die zu untersuchenden organischen Massen können eingeäschert werden. Nur falls viel Salmiak anwesend ist, würde das Metall als Chloraluminium entweichen; in diesem Falle muss man also nach Fresenius-Babo zerstören. Die in ClH gelöste Asche wird zur Abscheidung der Kieselerde eingedunstet, geglüht und wiederum in ClH gelöst. Aus dieser Lösung scheidet man nach Zusatz von Chlorammonium die Thonerde mittels NH_3 ab (neben Eisen). — Aus salzsauren Lösungen fällt die Thonerde bei Zusatz von freien fixen Alkalien zwar auch aus, löst sich aber im Ueberschuss derselben (im Gegensatz zu Eisenoxyd) wieder auf. Beim Kochen dieser Lösung mit Salmiak fällt sie wieder aus (im Gegensatz zum Zink). Der Niederschlag von Thonerdehydrat muss nach dem Trocknen, Glühen und Befeuchten mit salpetersaurem Kobaltoxydul vor dem Lötrohre schön blau werden. Dieses blaue Kobaltoaluminat $Co(AlO_2)_2$ bildet unter den Namen Thenardsblau, Kobaltblau, Leydenerblau, Kobaltultramarin eine Malerfarbe. Neutrale Al-freie Lösungen der Thonerde geben mit Cochenilletinktur oder besser mit einer Lösung der krystallisierten Karminsäure eine schön karminrote Flüssigkeit, die durch Essigsäure nicht verändert wird, während verd. ClH und H_2SO_4 eine Orangefärbung hervorrufen. Zum Nachweis des Alauns im Brot benutzt man nach Hadow, Horseley und Schumacher-Kopp Kampechenholz. Man digeriert 1 Teil Kampechenholz mit 20 Teilen Methylalkohol, vermischt 10 ccm davon mit 150 ccm Wasser und 10 ccm gesätt. Lösung von Ammoniumkarbonat, tränkt das fragliche Brot damit und lässt es an der Luft liegen. Reines Brot wird bei dieser Behandlung gelbbraun, alaunhaltiges aber blau; auch kupferhaltiges färbt sich ähnlich. Bornträger verwendet statt des Kampechenholzes alkoholische Hämatoxylinlösung. Nach Schumacher-Kopp wird normales Brot von 1%iger alkoholischer Alizarinlösung ebenfalls gelbbraun, Alaunbrot aber schön rot gefärbt.

Lit. Siem, Ueber die Wirkungen des Aluminiums und Berylliums. Diss. Dorpat 1886; Schm. Jb. Bd. **211**, p. 128. — A. Harmenswz, Revue internat. des falsif. 1888, vol. 2, p. 79. — J. W. Mallet, Chem. News 1888, tome 58, p. 276 u. 284. — Schumacher-Kopp, Chem.-Ztg. 1889, Nr. 27. — St. Sz. v. Zaleski, Intern. kl. Rundschau 1889 (mein Assistent Z. zeigt, dass Al-Kanülen aufgelöst und resorbiert werden). — Bieda, Diss. Leipzig 1891 (Zusammenstellung und Kritik

der Fälle von Vorkommen von Al in Leber u. Niere bei Vergifteten). — Sauer, D. Mschr. f. Zahnhk. Jg. 9, 1891, p. 451 (Al löst sich im Munde auf). — G. Rupp, Dinglers polyt. Journ. Bd. 283, 1891, p. 19 (Angreifbarkeit des Al). — Murray & Irvine, Proc. Roy. Soc. of Edinburgh 18, 1891, p. 229 (Seetiere können vielleicht Al resorbieren). — Lunge & Schmid, Z. f. angew. Ch. 1892, p. 7 (Angreifbarkeit des Al). — Gust. Christ, Pharm. Ztg. 1892, p. 88 (Leitungswasser macht Al rauh). — Ohlmüller & Heise, Arb. d. kais. Gesundheitsamtes Bd. 8, 1892. — Plagge, D. militärärztl. Z. 21, 1892, p. 329 (Feldflaschen u. Kochgeschirr aus Al sind ungefährlich). — R. Kobert, Z. f. Nahrungsmittelunters. 1892, Nr. 14 (bei grossen Dosen sind auch nicht ätzende Al-Verbindungen innerlich nicht harmlos). — Balland, Compt. rend. 114, 1892, p. 1536. — Göpel, Z. f. Instrumentenkunde 1892. — Mylius & Rose, ebenda 1893. — W. D. Bigelow & C. C. Hamilton, Journ. Americ. Chem. Soc. 16, 1894, p. 587 (Alaunbrot schädigt die Verdauung). — Donath, Dinglers polyt. Journ. Bd. 295, 1895, p. 18. — Döllken, Arch. exp. P. Bd. 40, 1898, p. 98 (unter H. Meyer und Marchand). — Heinr. Hamecher, Aluminium contra Kautschuk. Wien 1896. — N. Zonder, Neurol. Cbl. 1900, Nr. 11, p. 516. — Jul. Kramolik, Gyogyszat 1902, 2. Febr.; Pester med.-chir. Presse 1902, Nr. 11. — C. F. Langworthy & P. T. Austen, The occurrence of Aluminium in vegetable products, animal products and natural waters. London and New York 1904 (ungemein fleissige Kompilation aus der gesamten Lit.).

Anhang. Es empfiehlt sich, hier die Besprechung des Berylliums und des Ceriums anzuschliessen.

1. Das **Beryllium** gehört chemisch in die Gruppe des Magnesiums, wird pharmakologisch aber besser im Anschluss an das Aluminium besprochen. Es findet sich in der Natur als Phenakit Be_2SiO_4, Chrysoberyll $Be(AlO_2)_2$, Beryll $(Be_3Al_2)Si_6O_{18}$ und Smaragd (durch Chromoxyd grün gefärbt). Die einzige Versuchsreihe über die Wirkung seiner nicht ätzenden Doppelsalze (milchsaures und weinsaures Natrium-Berylliumoxyd) stammen von Siem. Es wirkt bei Hunden, Katzen und Kaninchen nach subkutaner Einverleibung dem Aluminium analog, d. h. es veranlasst langsam eintretende centrale Lähmung. Die Giftigkeit ist aber 10mal grösser als beim Aluminium; ferner gelingt die Vergiftung auch bei innerlicher Darreichung der nicht ätzenden Verbindungen.

Lit. Siem, Ueber die Wirkungen des Aluminiums und Berylliums. Diss. Dorpat 1886.

2. Das **Cerium** hat medizinisch etwas mehr Bedeutung als das Beryllium, da es gelegentlich therapeutisch in Form des Cerium oxalicum $Ce_2(C_2O_4)_3 + 9H_2O$ benutzt wird. Das Metall findet sich z. B. in dem Cerit von Bastnäs (neben Didym und Lanthan). Das freie Cer gehört zu den radioaktiven Metallen und kann schon dadurch vielleicht noch einmal medizinisch wichtig werden. Es bildet zwei Reihen von Salzen, welche sich an das Cerooxyd Ce_2O_3 und an das Cerioxyd CeO_2 anschliessen. Das Oxalat gehört der Ceroreihe an. Dem Cerooxyd entspricht auch ein Cerohydroxyd $Ce_2(OH)_6$. Das Oxalat ist unlöslich und wird daher zur Abscheidung des Cers aus Lösungen benutzt. Das Cerisulfat $Ce(SO_4)_2 + 4H_2O$ ist leicht zersetzlich und geht schon beim Lösen in Wasser unter Abspaltung von Sauerstoff in basische Salze über. Dieser oxydierenden Eigenschaft wegen wird es in der Technik z. B. von den Färbern benutzt. Versuche mit Cersalzen an Pflanzen stammen von Bokorny und ergaben, dass es in Form der 0,1—0,2 % Cerosulfatlösung für Pflanzen schwach giftige Eigenschaften besitzt. Versuche an Tieren scheint nur

Wassilieff veröffentlicht zu haben. Danach wirken nicht ätzende Doppelsalze bei subkutaner Einspritzung im Gegensatz zu Aluminium und Beryllium auch auf das Herz lähmend, und zwar bei Warm- und Kaltblütern. Die roten Blutkörperchen werden nach Löwenthal in analoger Weise wie durch Blei geschädigt. Im übrigen ähnelt das Vergiftungsbild dem beim Beryllium. Die Sektion ergab bei einigen von mir angestellten Versuchen Reizung der Magendarmschleimhaut, wohl bedingt durch Ausscheidung des Giftes, und Nephritis. Die therapeutische Verwendung der Cersalze ist zu widerraten; die des Cerium oxalicum ist wertlos, da das Mittel offenbar unresorbiert bleibt.

Lit. Wassilieff, Botkins klin. Wochenschr. 1883, Nr. 32—34 (russisch). — Th. Bokorny, Chem.-Ztg. 1894, Nr. 89, p. 1739. — W. Löwenthal, D. m. W. 1902, Nr. 15. — C. R. Böhm, Pharm. Ztg. 1902, Nr. 31 u. 75 (Nachweis und quant. Bestimmung). — Ph. E. Browning, Introduction to the rarer Elements. New York and London 1904 (rein chemisch).

3. Das **Thorium, Neodym** und **Praseodym** besitzen nach den Versuchen meines Institutes nur sehr geringe Giftwirkungen. Zwischen Neodym und Praseodym ist in den Wirkungen kein Unterschied. Die Benutzung der Didympräparate zu technischen Zwecken hat nichts Bedenkliches. Das Thoriumnitrat wird von Sharp bei Lungenschwindsucht zur Inhalation empfohlen.

Lit. Gordon Sharp, Brit. med. Journ. 1904, I, 19 mars.

10. Manganverbindungen.

Vork. Das Mangan findet sich gediegen nur in Meteoriten, sonst immer in Verbindung mit Sauerstoff oder Schwefel, so im Pyrolusit oder Braunstein MnO_2, im Braunit MnO_3, Manganit $MnO.OH$, Hausmannit Mn_3O_4 und in der Manganblende MnS. Vom Boden geht es leicht in Pflanzen über, worüber noch geredet werden wird, und durch Aufnahme von Pflanzennahrung in Tiere. Chemisch muss man zweiwertige, dreiwertige, sechswertige und siebenwertige Verbindungen des Mn unterscheiden, welche als Mangano-, Mangani-, Mangansäure- und Uebermangansäureverbindungen bezeichnet werden.

a) Akute Vergiftung.

Aet. Von den Salzen des Mangans besitzt namentlich das in der Technik und Medizin viel benutzte übermangansaure Kalium, Kalium permanganicum, $KMnO_4$, insofern grosse Aehnlichkeit mit den Chromaten, als es ebenfalls sehr leicht seinen Sauerstoff an organische Substanzen abgiebt, diese zerstört, selbst aber dabei reduziert und entfärbt wird. Aber auch der Manganalaun $MnK(SO_4)_2 + 12H_2O$ und der Manganvitriol $MnSO_4 + 5H_2O$, d. h. das Manganosulfat, welches als Manganum sulfuricum in manchen Ländern offizinell ist, können Aetzvergiftungen veranlassen. Wie S. 59 erwähnt wurde, hätte unter den ätzenden Säuren auch die Uebermangansäure ab-

gehandelt werden können. Nur der Bequemlichkeit wegen fassen wir hier alles auf Mn Bezügliche zusammen. Die sogen. Manganfarben wie Bister, Braunocker, Umbra, Kastanienbraun, Samtbraun, Mangansamtbraun etc. besitzen bei kurzdauernder Einwirkung kaum auf Mangan zu beziehende Giftwirkungen. Der in der Natur reichlich sich findende Braunstein, auch Mangandioxyd oder -superoxyd genannt, ist in Wasser wie jene Farbstoffe unlöslich und daher ebenfalls nicht im stande, eine akute Verg. zu veranlassen.

Wirk. Die Lokalwirkung ist eine typische ätzende, die beim Permanganat mit starker gleichzeitiger Oxydation verbunden ist. Die resorptive Wirkung, hervorgerufen durch Subkutaninjektion nicht reizender Doppelsalze, besteht in Lähmung des Centralnervensystems, die nur nach übergrossen Dosen bei Hunden und Kaninchen mit Krämpfen verbunden ist. Atmung, Blutdruck, Wärmebildung, Herzkraft sinken parallel mit der Erregbarkeit des Gehirns und Rückenmarkes. Nahrungsverweigerung, Erbrechen, Durchfall tritt ein. Das Metall wird durch die Galle (Wichert, Harnack) und die Drüsen des Darmkanales (Cahn) eliminiert; die Niere beteiligt sich nur bei toxischen Dosen an der Ausscheidung und erkrankt dabei unter parenchymatöser Entzündung (Kobert). Die Giftigkeit der subkutan einverleibten Doppelsalze ist recht gross; sie beträgt pro kg Kaninchen, Katze und Hund 6—10 mg Mn. Die Resorption nicht ätzender Verbindungen vom Magendarmkanal aus ist für das Manganpeptonat an einer Patientin mit Gallenfistel von Harnack erwiesen worden; sie dürfte jedoch sehr gering sein und geht mit rascher Wiederausscheidung Hand in Hand. — Subkutan injiziertes Permanganat wird sehr rasch reduziert und bleibt in dieser Form der Hauptmenge nach unresorbiert liegen. — Auf Wasserkulturen von Pflanzen wirkt Mangansulfat nützlich, indem es die Bildung von Oxydasen und Peroxydasen begünstigt. Es scheint ein allgemeines Gesetz zu sein, dass pflanzliche Oxydasen und Peroxydasen der Gegenwart von Mangansalzen im Pflanzenorganismus zu ihrer Thätigkeit bedürfen. Auf Braunsteinlagern entwickelt sich ein üppiger Pflanzenwuchs.

Sympt. Aus dem letzten Jahrzehnt liegen 2 Fälle von schwerer Verg. durch Kaliumpermanganat vor. In Dorpat wurde, wie Thomson berichtet, auf der Strasse ein junger Mann liegend gefunden, der 15—20 ccm einer offenbar gesättigten und mit Krystallen vermischten Lösung des Mittels getrunken hatte. Mund und Zunge stark geschwollen, von schwärzlichem Aussehen, mit dunklen Borken belegt. Von den Mundwinkeln zogen dunkle Streifen nach unten. Sprechen war unmöglich; Atmung mit Stenosegeräusch; nach 2 Stunden trat Glottisödem ein und machte Tracheotomie nötig. Da es nicht gelang, den Magen zu sondieren, wurde Gastrotomie gemacht und reichlicher brauner Mn-haltiger Inhalt aus dem Magen entfernt. Eine erste Spülung entleerte auch noch braune Massen; eine mehrere Stunden später eingegossene Spülflüssigkeit soll sogar mit dunkelvioletter Farbe abgeflossen sein und noch unzersetztes Permanganat enthalten haben. Der Puls blieb bis zu dem nach 6 Stunden erfolgenden Tode klein und frequent. Im zweiten von Box in England beobachteten Falle löste eine Trinkerin eine Handvoll Kaliumpermanganat in Bier und schluckte dieses. Sie

starb schon 35 Minuten darauf unter Atemstillstand, während das Herz noch weiterschlug.

Sekt. In dem Dorpater Falle fanden sich Lippen und Zunge ödematös und dunkel verfärbt. Mund-, Pharynx- und Larynxschleimhaut verschorft, Trachea, Bronchien und Oesophagus aber frei. Blut der grossen Gefässe dünnflüssig, kirschrot. Herz zeigt subepikardiale Petechien. Magen und Darm soll normal gewesen sein. Der Berichterstatter Thomson behauptet weiter, dass eine Giftresorption nicht stattgefunden habe und dass das Ganze keine spezifische Manganverg., sondern lediglich eine Aetzverg. der Halsorgane vorstelle. In dem Falle von Box fanden sich Mund und Zunge tief schwarz verfärbt und geschwollen; die Glottis war ödematös. Der Magen enthielt reichlich Flüssigkeit, Speisereste und durch Reduktion entstandenes Manganhydroxyd; die Magenschleimhaut war aber nicht verätzt, sondern nur hyperämisch. — Bei Tierversuchen fanden Marti & Luchsinger nach Verg. mit Mangansulfat schwere Magendarmentzündung, während ich nach Subkutaneinspritzung eben tödlicher Dosen von zitronensaurem Manganoxydulnatrium oft keinerlei anatomische Veränderung des Magendarmkanales wahrnehmen konnte. Bei ungeeigneten Präparaten oder überletalen Dosen fand ich dagegen den Darm wohl entzündet. Die Niere wies meist akut parenchymatöse Veränderung auf, namentlich falls die Verg. nicht zu rasch verlief. In solchen protrahierten Fällen war auch meist Ikterus der Augen wahrnehmbar. Die Leber fand sich dann ebenfalls ikterisch; ihre Zellen zeigten Degenerationsprozesse.

Ther. Schleunige Auswaschung des Mundes und Magens mit Zuckerwasser, bis die abfliessende Flüssigkeit farblos abfliesst. Intubation oder Tracheotomie kann nötig werden.

b) Chronische Vergiftung, Manganismus chronicus.

Aet. Von erheblichem Interesse für die Beurteilung der Möglichkeit des Zustandekommens einer chron. Verg. ist die Verteilung des Mangans in der belebten Natur. Namentlich Maumené hat sehr eingehende Versuche über das Vorkommen in Tieren und Pflanzen gemacht. Er konstatierte dieses Metall in den ganzen Pflanzen der meisten Getreidearten, wie Roggen und Gerste, während es in der Kleie und in der Stärke fehlte. Korn und Mutterkorn enthalten sogar sehr viel davon, ebenso Reis und Buchweizen. In den Kartoffeln kommt es nur spärlich, in den Runkelrüben reichlich vor, ebenso in den Möhren, Linsen, Erbsen, im Spargel, Sauerampfer, in der Cichorie, im Lattich, in der Petersilie, in Früchten, in der Weintraube, in Aprikosenkernen. Sehr viel Mn findet sich im Kakao, noch mehr im Kaffee. Der Thee ist die Pflanze, welche nach M. am meisten Mangan enthält, nämlich 10% der Asche. Dies ist jedoch unrichtig, denn J. v. Schröder fand in der Asche einer 90jährigen kerngesunden, auf Braunstein gewachsenen Weisstanne 33% Mn-Oxydoxydul. Weiter fand Maumené Mangan in der Luzerne, dem Esparsette, dem Hafer, den Blättern des Rosenstrauches,

der Syringe, der Hedera quinquefolia, des Kautschuks und der Yucca. Gewisse Arzneipflanzen enthalten ebenfalls Mangan, so die Chinarinden, der weisse Senfsamen, die Digitalisblätter, ferner viele Seepflanzen etc. Dass das Mn ein steter Begleiter der Oxydasen in der Pflanzenwelt ist, wurde schon oben erwähnt. Das Angeführte genügt, um zu zeigen, dass wir in der alltäglichen Pflanzenkost wohl meist Mn mit geniessen und dass auch die pflanzenfressenden Tiere es mit fressen. Dazu stimmt, dass Maumené es im Kot reichlich nachweisen konnte. In Milch, Harn, Knochen und Haaren fanden sich nur Spuren des Metalles. Nach älteren Angaben enthält das Blut des Menschen und der Haustiere stets Mn; nach neueren Untersuchungen ist dies unrichtig. Damit ist erwiesen, dass das mit der Nahrung jahrzehntelang zugeführte Mangan sich in unserem Organismus nicht aufspeichert und uns nicht vergiftet. Ich war daher wie die meisten Pharmakologen bis vor kurzem der Meinung, dass es eine chron. Mn-Verg. beim Menschen überhaupt nicht gäbe. Diese Anschauung hat jedoch einer besseren Erkenntnis weichen müssen. Zwar blieb ein Kaninchen, dem ich binnen 3 Monaten immer und immer wieder Mn in nicht ätzender Form in erheblichen Dosen innerlich verabfolgte, ganz gesund, aber die Braunsteinmüller, welche jahrelang den Staub dieses Minerales einatmen und verschlucken, erkranken schliesslich in eigenartiger Weise, die an chronische Blei- und Quecksilbervergiftung erinnert. Nachdem vor sieben Jahrzehnten schon Couper einmal darauf hingewiesen hatte, haben genauere Beobachtungen von Embden, v. Jaksch, Friedel, Wagener, Seiffer das Krankheitsbild festgelegt. Nach Embden beginnt die Erkrankung mit Marasmus und Oedemen der unteren Extremitäten; dann kommt es zu Paresen in Armen und Beinen, Parästhesien, Kribbeln in den Beinen, Schwindel, Tremor, Zittern, Sprach- und Stimmstörungen (Stottern, Aphonie). Die Muskeln geraten in einen Zustand erhöhter Spannung. Es besteht grosse Depression, Angst, Zwangslachen, Weinen; die Intelligenz ist herabgesetzt. Nach Seiffer macht die Verg. durchaus den Eindruck der multiplen Sklerose. Im Harn lassen sich Spuren von Eiweiss und daneben Mn nachweisen. Die von mir in die Länge gezogenen subkutanen Vergiftungsversuche an Tieren ergaben grossen Stupor, Nahrungsverweigerung, Steifigkeit, Paresen, Lähmungen, Nephritis und erklären obiges Vergiftungsbild wenigstens teilweise.

Ther. Solche Erkrankungen in den Fabriken beweisen leider, dass die Fabrikshygiene dort noch mangelhaft ist. Demgemäss hat z. B. das Hamburger Gewerbeinspektorat lediglich durch energisches Absaugen des Manganstaubes, Kleiderwechsel, Bäder, oftmalige Waschungen der Hände und des Gesichtes sowie durch zeitweiligen Wechsel der Beschäftigung wesentliche Abhilfe geschaffen.

Nachw. Die Wandungen des Magendarmkanales, die Galle, die Leber und die Nieren dürften die grösste Aussicht bieten, das Gift zu enthalten. Die Zerstörung der organischen Massen kann auf trockenem oder nassem Wege vor sich gehen. Mn-haltige Aschensalze geben, mit Borax oder Phosphorsalz in der äusseren Lötrohrflamme geschmolzen, amethystrote Perlen. Beim Erhitzen mit Soda und Salpeter geben sie blaugrüne Schmelzen von Natriummanganat; löst man diese in Wasser und säuert sie an, so geht die Färbung ins Violettrote über. Aus Lösungen fällt Schwefelammon alle Mn-Verbindungen

als fleischrotes Manganosulfid. Wo es sich um den Nachw. von sehr geringen Mengen Mn handelt, muss man den Schwefelammoniumniederschlag oder die Organasche mit Bleisuperoxyd und Salpetersäure kochen und die entstehende Lösung unfiltriert nach gehörigem Absetzen auf violette Farbe und spektroskopisch auf das fünfbändrige Spektrum des Permanganats prüfen. Kolorimetrisch ist auf diese Weise selbst eine quantitative Bestimmung oft ausführbar. Bei Anwesenheit grösserer Mengen fällt man zur quantit. Bestimmung das Mn aus der Lösung seiner Oxydulsalze mittels Natriumkarbonat und führt den aus Manganokarbonat bestehenden Niederschlag in sogen. Oxydoxydul Mn_3O_4 über und bringt dieses zur Wägung. Aus ammoniaksalzhaltigen Lösungen kann man das Mn mit Vorteil als Manganosulfid MnS abscheiden und als solches wägen. Eine massanalytische Bestimmungsmethode, bei welcher arsenige Säure in alkalischer Lösung auf mangansaure Salze einwirkt und diese reduziert, hat Reichardt ausgearbeitet.

Lit. Alle in Betracht kommenden Arbeiten bis 1883 siehe bei Kobert, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 361, und bei J. Cahn, ibid. Bd. **18**, 1884, p. 129. — J. v. Schröder, Tharandter forstliches Jahrbuch, erster Suppl.-Bd. (Dresden 1878), p. 105. — Campani, Gazz. chim. ital. **14**, 1885, p. 515. — E. Maumené, Compt. rend. T. **98**, 1884, p. 1056 u. 1416. — G. Holthof, Ztschr. f. anal. Chem. Bd. **23**, 1884, p. 491. — W. Mathesius, Chem.-Ztg. 1884, p. 1777. — Jos. Klein, Arch. der Pharmazie Bd. **227**, 1889, p. 77. Die letzten sechs Arbeiten enthalten nur Chemisches. — Erw. Thomson, St. Petersburger m. W. 1895, Nr. 38. — Vitali, Chem. Cbl. 1898, II, p. 942 (Oxydation des Mn in der Kälte in schwefelsaurer Lösung mittels bromsaurem Kalium zu Peroxyd). — C. Reichardt, Chem.-Ztg. 1899, Nr. 77. — Ch. R. Box & E. F. Buzzard, Lancet 1899, II, p. 411. — E. Harnack & F. Schreiber, Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 372. — H. Embden, D. m. W. 1901, Nr. 46. — O. Loew, K. Asö & S. Sawa, Chem. Cbl. 1902, II, p. 1057 (Versuche an Wasserkulturen von Pflanzen). — Gotth. Cohn, Ueber das Mangan in physiol. Hinsicht nebst Versuchen über den Einfluss von Mangan und Eisen auf die Pepsinverdauung. Diss. Berlin 1902 (Mn-Salze stören die Verdauung). — Seiffer, Med. Woche 1903, Nr. 51. — Wagener, Vj. f. ger. Med. Bd. **27**, 1904, p. 354. — D. m. W. 1904, Nr. 15, p. 558. — G. Baumert & P. Holdefleiss, Z. f. Unters. d. Nahr.- u. Genussm. 1904, p. 177 (Mn im Trinkwasser).

Anhang. Ueber das **Chrom**, welches natürlich auch unter den Metallen hätte aufgezählt werden können, spreche ich hier nicht, da es bereits S. 51 bei Gelegenheit der Besprechung der Chromsäure abgehandelt worden ist, und da die übrigen Verbindungen dieses Elementes nur sehr geringe toxikologische Bedeutung haben. Eine dem chronischen Manganismus entsprechende Vergiftungsform ist bis jetzt nicht bekannt; die gewöhnlichsten Aeusserungen des Chromismus chronicus sind die Nephritis chromica und die Rhinonecrosis chromica.

11. Nickel und seine Verbindungen.

Vork. Kleine Mengen unseres Metalles finden sich gediegen im Meteoreisen, grössere in chemischer Bindung an Schwefel, Arsen, Silicium z. B. als Nickelglanz NiAsS, als Nickelkies NiS und namentlich als Garnierit $Ni_5Si_4O_{13} + Mg_5Si_4O_{13} + 3H_2O$. Die technische Darstellung des Metalles geschieht fast nur aus Garnierit. Das Metall wird als solches zu allerlei Gerätschaften und zum Ueberziehen von Gegenständen aus Eisen benutzt. Von Legierungen erwähnte ich schon S. 400 die mit Kupfer, aus welcher die Reichsnickelmünzen bestehen; solche mit Kupfer und Zink kommen als Argentan, Neusilber, Weisskupfer, Alfenid, Nickelin etc. zur technischen Verarbeitung. Wir unterscheiden in Bezug auf Salze solche der Niccolo-

reihe, entsprechend dem Nickeloxydul NiO, und solche der Niccolireihe, entsprechend dem Nickeloxyd Ni_2O_3.

Aet. Seit das Nickel zu Münzen, Geschirren und den verschiedensten Apparaten allgemein üblich geworden ist, und seit Nickelsalze zu galvanoplastischen Zwecken in Menge verbraucht werden, kann dieses Metall in einem Lehrbuche der Intoxikationen nicht mehr übergangen werden. Dass beim Kochen säuerlicher Speisen merkliche Mengen von organischsauren Nickelsalzen in Lösung gehen, selbst wenn das Geschirr aus chemisch reinem Metall hergestellt ist, kann nach den Versuchen von Birnbaum nicht mehr bezweifelt werden. Von einem ganz gesunden Darmkanale werden diese Salze, wenn sie bei nicht zu oft wiederholter Darreichung stets stark verdünnt und mit Speisen vermischt genossen werden, so dass sie nicht ätzen können, nur ebenso spärlich aufgenommen als Mangansalze unter solchen Umständen aufgenommen werden, und die Ausscheidung geht wie bei den Mangansalzen mit der Aufnahme parallel, so dass eine Aufhäufung im Organismus nicht stattfindet. So erhielten Meerschweinchen und Hunde von Riche und Laborde monatelang täglich 50 mg $NiSO_4$ pro Kilo Körpergewicht innerlich ohne Schaden, und Rohde hat in seinem Haushalte 5 Jahre lang Nickelgeschirr nicht nur zum Kochen, sondern auch zum Einmachen von Früchten ohne Schaden benutzt. Wir sind daher zu dem Schlusse berechtigt, dass die verständige Benutzung von Nickelgeschirren aus bestem Material bei gesunden Menschen bis jetzt zu keiner Intoxikation Anlass gegeben hat. Empfindlichen Personen ist allerdings der vom Nickelgeschirr herrührende Geschmack und die Verfärbung der Speisen (Suppen werden unter Umständen grau, Kartoffeln und Milch bläulich, grünes Gemüse missfarbig) in hohem Grade unangenehm.

Wirk. Riche konnte einem Hunde von fast 10 kg 52 Tage lang 0,05 g Nickelsulfat ohne Schaden mit der Nahrung zuführen; stieg er jedoch auf die doppelte Dose, so stellte sich Erbrechen und Durchfall ein. Bulatow sah nach Einführung verschiedener Nickelsalze in entsprechenden Dosen in den Magen von Hunden Marasmus eintreten; aber selbst bei weit höheren Dosen starben die Tiere meist nicht. Da Costa gab das Sulfat in Pillen und Lösung Patienten in Dosen von 0,07—0,21 innerlich ohne Schaden ein; erst nach 0,35 pro dosi erfolgte Uebelkeit und Schwindel. Alles Gesagte bezieht sich natürlich auf die Lokalwirkung der Ni-Salze. Ueber die resorptive hat namentlich Stuart unter Benutzung des nicht ätzenden zitronensauren Nickeloxydulnatriums Versuche an Vertretern verschiedener Tierklassen angestellt. Nach subkutaner Einspritzung dieses Doppelsalzes in eben tödlicher Dose kommt es zu Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Schwäche, Zittern, Zuckungen, Stupor, Muskelparesen, endlich zu Lähmung aller Glieder und der wichtigen Centra des verlängerten Markes. Krämpfe treten nur bei einzelnen Tierarten und nach unvorsichtiger intravenöser Einspritzung auf. Die Giftigkeit ist recht erheblich, denn bei Kaninchen und Katzen führten schon 10 mg NiO pro kg Tier den Tod herbei; Hunde bedurften etwas grössere Dosen. Die Versuche von Bulatow stimmen mit diesen Angaben Stuarts gut überein. Einige wenige Versuche, welche an Menschen mit Subkutan-

injektion des Stuartschen Doppelsalzes in England angestellt worden sind, ergaben, dass schon Dosen von 0,01 heftiges Erbrechen hervorrufen. Therapeutische Versuche aus älterer Zeit mit Nickelsalzen stammen von Broatbent und von Warnecke. Nach ersterem soll Nickel bei Leukorrhöe spezifisch wirken; letzterer konnte es im Harn nicht wieder finden. Bei Arbeiterinnen, welche in galvanoplastischen Vernickelungswerkstätten angestellt waren, hat zuerst Blaschko Ekzeme der Finger und Unterarme sowie auch des Gesichtes, zum Teil mit Oedemblasenbildung verbunden, eintreten sehen. Drei weitere Fälle hat K. Groen beschrieben. Die Ausscheidung des eingespritzten Ni erfolgt durch die Galle, die Magendarmschleimhaut und die Niere. Pflanzen werden durch Nickelsalze geschädigt (Haselhoff); nach unseren Versuchen wird das Chlorophyll Ni-haltig, aber nicht so schön grün wie bei gekupferten Pflanzen.

Sekt. Stuart fand bei seinen Tieren Blutaustritte in das Epi- und Endokard namentlich der Ventrikel. Blutaustritte unter die Pleuren waren seltener. Die Magen- und Darmschleimhaut war hyperämisch und die des Magens meist von Blutaustritten durchsetzt und zwar bei Pflanzen- und bei Fleischfressern. Bei Einspritzung ungeeigneterer Salze oder grösserer Dosen unter die Haut tritt die heftigste Gastroenteritis ein, welche an die Befunde bei Arsen und Antimon erinnert.

Nachw. Die Zerstörung der organischen Massen kann auf nassem oder trockenem Wege geschehen. Reaktionen: 1. Die Ni-haltige Asche liefert mit Soda gemischt und auf Kohle geglüht ein magnetisches Metallpulver. 2. Der Phosphorsalzperle erteilen die Ni-Salze sowohl in der oxydierenden als in der reduzierenden Flamme eine rötliche, beim Erkalten blassgelb werdende, oft auch ganz verschwindende Färbung. 3. In der Boraxperle verhalten sich die Ni-Salze in der oxydierenden Flamme wie in der Phosphorsalzperle; in der reduzierenden dagegen trübt sich die Perle grünlich und wird schliesslich grau von reduziertem Nickel. 4. Schwefelwasserstoff wirkt auf neutrale Nickelsalzlösungen nur unvollkommen fällend; bei Anwesenheit freier Mineralsäuren kann die Fällung von NiS sogar ganz ausbleiben, während essigsaures Natrium ihre Entstehung sehr begünstigt, namentlich bei gleichzeitiger Erwärmung. 5. Schwefelammon wirkt stark fällend; jedoch löst ein Teil des gefällten Schwefelnickels sich in überschüssigem gelbem Schwefelammon teilweis wieder auf. Aus der braunen Lösung lässt es sich durch Kochen unter Zusatz von etwas Essigsäure wieder abscheiden. 6. Freies fixes Alkali fällt aus den Lösungen der Ni-Salze apfelgrünes Niccolohydroxyd $Ni(OH)_2$; dieses ist unlöslich im Ueberschuss des Fällungsmittels, löslich dagegen in Salmiak und in einem Ueberschuss von Ammoniak mit blauer Farbe. 7. Cyankalium erzeugt in Ni-Salzlösungen einen gelblichgrünen Niederschlag von $Ni(CN)_2$, der in einem Ueberschuss von Cyankalium sich als Cyannickelkalium $Ni(CN)_2 + 2KCN$ löst. 8. Oxalsäure scheidet aus Ni-Salzlösungen fast alles Ni als grünweisses Oxalat ab; die Abscheidung geht aber nur langsam vor sich. — Die quantitative Bestimmung des Ni geschieht mittels Reduzieren im Wasserstoffstrom bei Glühhitze und Wägen des abgeschiedenen Metalles oder mittels Fällung als Niccolohydroxyd, Glühen und Wägen als Niccolooxyd.

Lit. A. Azary, Orvosi Hetilap 1879, Nr. 33. — Anderson Stuart, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 151 und Journ. of anat. and physiol. Bd. **17**, 1882, p. 89. — H. Schulz, Wochenschr. f. Deutsche Ingen. 1882, p. 207; D. m. W. 1882, Nr. 52, p. 709; Dinglers polyt. Journ. Bd. **250**, p. 421. — Da Costa, New York med. Journ. 1883, 20 oct. — Fr. Geerkens, Exp. Untersuchungen über die Wirkung von Nickelsalzen. Inaug.-Diss. Bonn 1883. — Birnbaum, Arch. d. Pharmazie Jg. 1884, Jan., p. 108. — A. Rohde, Arch. f. Hygiene Bd. **9**, 1889, p. 331. — Chittenden & Norris, siehe unten bei Kobalt (Resorption und Verteilung

von Ni und Co im Organismus). — A. Riche, Journ. de Pharm. et de Chim. 17, 1887, p. 1, 97 u. 604. — Blaschko, D. m. W. 1889, Nr. 45. — Haselhoff, Landwirtsch. Jb. 22, 1894, p. 862. — Maur. Lucas, Bull. de la soc. chim. de Paris 21, 1899, p. 432 (kolorimetrische Ni-Bestimmung mittels Ammoniumsulfokarbonat). — Fr. Le Coeuvre, Chem.-Ztg. 1895, Nr. 3 (titrimetrische Ni Bestimmung). — H. Vogel, Apoth.-Ztg. 1895, Nr. 96, p. 840. — P. N. Bulatow, Ueber die physiologische Wirkung der Nickelsalze. Diss. St. Petersburg 1895; Wratsch 1895. Nr. 12 (russisch). — Pitini, Virch. Jbt. 1899, I, p. 365 (Ni soll die Hämoglobinbildung befördern).

Anhang. Das **Kobalt** verhält sich nach Stuart im Organismus sowohl chemisch als physiologisch dem Nickel ausserordentlich ähnlich und soll daher nur kurz erwähnt werden. Vergiftungen von Menschen durch dasselbe sind in den letzten drei Jahrzehnten nicht bekannt geworden. Ein Teil des als Doppelsalz subkutan eingespritzten Kobalts erschien bei Stuarts Versuchen im Harn und färbte diesen dunkelbraun. Diese Dunkelfärbung des Harns haben auch Meurice und Hübner wahrgenommen. Die tödliche Dose pro kg Tier war bei Stuart dieselbe wie beim Nickel. Mein Schüler Hübner hat diese Angabe bestätigt, fand aber, dass Schwankungen der Empfindlichkeit vorkommen können, namentlich falls das Gift wiederholt eingespritzt wird. Von Antal ist das Kobaltonitrat $Co(NO_3)_2$ als eine nicht nur innerlich, sondern auch subkutan relativ harmlose Flüssigkeit bezeichnet und als Antidot gegen Blausäurevergiftung innerlich und subkutan empfohlen worden, da es sich damit im Reagensglas zu Kobaltocyankalium verbindet und alsdann in Kobalticyankalium $K_3Co(CN)_6$ übergeht. Diese beiden Doppelverbindungen sollen ebenfalls ungiftig sein. Meurice fand die von Antal als harmlos bezeichneten Dosen des Kobaltnitrates tödlich. Auch das Kobalticyankalium erwies sich sowohl Heymans als mir und Hübner als nicht ganz ungiftig. Ich muss daher davor warnen, im Vertrauen auf Antal bei Blausäurevergiftung grössere Dosen des Kobaltonitrats subkutan einzuspritzen. — Beim Begiessen von Landpflanzen mit Kobaltosalzen tritt keine wesentliche Schädigung derselben ein. Das Chlorophyll solcher Pflanzen enthält fest gebundenes Kobalt. — Von den Mineralien unseres Metalles interessieren uns hier der Speiskobalt $CoAs_2$, der Glanzkobalt CoSAs und die Kobaltblüte $Co_3(AsO_4)_2$, weil sie arsenhaltig sind. Von den künstlich hergestellten Verbindungen verdienen die nachstehenden kurzer Erwähnung. Das Kobaltochlorid $CoCl_2 + 6H_2O$ bildet die sogen. sympathetische Tinte, da die damit geschriebenen Schriftzüge an sich farblos sind, aber beim Erwärmen blau werden. Das entsprechende schon genannte Nitrat wird in der Lötrohranalyse benutzt. Die als blaue Farbe benutzte Smalte besteht aus Kobaltosilikat und Kaliumsilikat und ist meist mit Spuren von Arsen verunreinigt. Das Nitrosokobaltikalium $K_3Co(NO_2)_6$ kommt als Kobaltgelb in den Handel. Das Luteokobaltchlorid $CoCl_3(NH_3)_6$ hat kurareartige Wirkungen und wird daher später nochmals erwähnt werden.

Nachw. 1. Die Boraxperle und Phosphorsalzperle ist schön blau. 1. Kaliumnitrat fällt aus mit Essigsäure versetzten Lösungen der Kobaltosalze gelbes Nitrosokobaltikalium. 3. Alkalilauge fällt blaue basische Kobaltosalze. 4. Ammoniak fällt diese ebenfalls, sie lösen sich aber im Ueberschuss des Fällungsmittels mit brauner Farbe, welche unter Bildung von Kobaltiamminsalzen

allmählich rot wird. Solcher Amminsalze giebt es drei Sorten, nämlich tiefrote Purpureokobaltisalze, hellrote Roseokobaltisalze und braunrote Luteokobaltisalze.

Lit. Siegen, Neues Repert. f. Pharm. 1873, p. 308; Virch. Jbt. 1873, I, p. 369. — Azary, siehe oben. — Stuart, siehe oben. — R. H. Chittenden & Charles Norris, Studies from the Laboratory of Physiol. Chemistry, Yale University (New Haven 1889), p. 148. — Joh. Antal, Pester med.-chir. Presse 1894, Nr. 24; Ungar. Arch. f. Med. Bd. **3**, 1894, p. 117. — S. Lang, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 75. — Landwirtsch. Jb. Jg. **24**, 1896, p. 959 (schon 1—2 mg Kobalt sollen das Pflanzenwachstum stören). — A. Villiers, Compt. rend. **120**, 1895, p. 46 (Trennung von Ni und Co). — Fr. St. Havens, Z. f. anorg. Ch. Bd. **18**, 1898, p. 378 (über dasselbe). — W. Manchot & J. Herzog, Chem. Ber. Jg. **33**, 1900, p. 1742 (Verhalten des Kobaltocyankalium gegen Sauerstoff). — J. Meurice, Arch. internat. de Pharmacod. **7**, 1900, p. 33. — J. Hübner, ebenda **9**, 1901, p. 339. — Kurnakow, Chem.-Ztg 1900, p. 519 (Rhodankobalthydrat). — Heymans, Allgem. med. Central-Ztg. 1900, Nr. 86, p. 1017. — Guérin, Journ. de Pharm. et de Chim. 1904, p. 139 (Unterscheidung von Ni- und Co-Salzen).

12. Eisen und seine Verbindungen.

Vork. Das Fe findet sich gediegen im Meteoreisen. Viel wichtiger für uns ist sein Vorkommen in der leblosen und der belebten Natur in Form von unorganischen und organischen Verbindungen, in denen es teils scheinbar zweiwertig (Ferrosalze), teils scheinbar dreiwertig (Ferrisalze) auftritt. In Wirklichkeit ist es jedoch vierwertig. Die Eisensäure, in welcher es scheinbar sechswertig auftritt, ist der Mangansäure analog, hat aber für die Toxikologie bis jetzt keine Bedeutung. Von den verbreitetsten Mineralien nenne ich den aus Ferroferrioxyd Fe_3O_4 bestehenden Magneteisenstein, den aus Ferrioxyd Fe_2O_3 bestehenden Roteisenstein, Eisenglanz und Eisenglimmer. Ein thonhaltiger Roteisenstein ist der als Farbe viel benutzte Rötel, der als Bolus rubra gelegentlich auch in der Apotheke Anwendung findet. Der Brauneisenstein und Raseneisenstein enthalten ausser Ferrioxyd noch Ferrihydroxyd $Fe_2O_3 + 2\,Fe(OH)_3$; der Spateisenstein besteht aus Ferrokarbonat $FeCO_3$. Eisenbisulfid, welches in verschiedenen Krystallformen vorkommt, findet sich im Schwefelkies, Eisenkies, Pyrit, Markasit und Magnetkies. Das beim Gange der Analyse durch Fällung mit Schwefelammon erhaltene schwarze gewöhnliche Schwefeleisen, Ferrosulfid FeS hat insofern für uns hier Bedeutung, weil es nach Eingeben der gewöhnlichen Eisenpräparate der Apotheke im Darmkanale, aber nicht, wie lange Zeit behauptet worden ist, schon im Dünndarm, sondern erst im Dickdarm, entsteht und den Kot für längere Zeit schwarz färbt. Solche schwärzliche Kotfärbung kommt ausser beim Einnehmen von Eisen auch bei arzneilichem Gebrauche von Quecksilber- und von Wismutpräparaten dem Arzt oft vor. In toxikologischen Fällen können auch Blei- und Silberpräparate dazu Anlass geben. Ferri- und Ferrosilikate finden sich in vielen Mineralien; durch ihre Verwitterung wird die Ackererde und das Wasser eisenhaltig. Die Ferroverbindungen der oft als Stahlbrunnen bezeichneten und mit Kohlensäure überladenen Quellwässer, welche klare Lösungen bilden, trüben sich an der Luft, da die Kohlensäure entweicht und der Sauerstoff der Atmosphäre aus dem Ferrokarbonat unlösliches gelbbraunes bis rot-

braunes Ferrihydroxyd $Fe(OH)_3$ bildet. Dieses sinkt zu Boden und kann, falls hier Moderprozesse bestehen, unter Einwirkung von Bakterien wieder zu Ferroverbindungen reduziert werden. Das metallische Eisen interessiert uns in Form des Gusseisens, Schmiedeeisens und Stahls. — Alle Pflanzen und alle Wirbeltiere enthalten Eisen, teils in fester Bindung, teils in lockerer, und zwar dann normalerweise meist als Oxyd.

Aet. Von den Salzen des Eisens haben namentlich zwei früher gelegentlich Aetzvergiftungen von Menschen veranlasst, nämlich der Eisenvitriol und das Eisenchlorid. Der Eisenvitriol $FeSO_4 + 7\,H_2O$ ist Ferrosulfat. Im Gegensatz zum blauen Kupfervitriol hat er eine grüne Farbe. Er wird als Nebenprodukt z. B. bei der Alaunfabrikation aus Alaunschiefer, bei der Gewinnung des Kupfers auf nassem Wege und bei der Entwickelung von Schwefelwasserstoff aus Schwefeleisen und Schwefelsäure erhalten. In grossem Massstabe gewinnt man ihn, indem man gerösteten Eisenkies angefeuchtet an der Luft liegen lässt, wobei das Sulfid sich zu Sulfat oxydiert. Er findet sich ferner in einigen zu Heilzwecken benutzten Quellwässern, die man als Vitriolwässer von den oben genannten Stahlwässern unterscheiden muss. Einige derselben enthalten neben Eisenvitriol auch noch arsenige Säure und werden dadurch toxikologisch wichtig. In der Apotheke wird der Eisenvitriol als Ferrum sulfuricum und der teilweise entwässerte $2\,FeSO_4 + 3\,H_2O$, welcher ein weisses Pulver bildet, als Ferrum sulfuricum siccum bezeichnet. Dieses weisse Pulver wirkt in noch stärkerem Grade ätzend als der gewöhnliche Vitriol. In den Blaudschen Pillen setzt sich das Ferrosulfat mit dem gleichzeitig vorhandenen Kalium carbonicum zu Ferrokarbonat $FeCO_3$ um und verliert dadurch seine ätzenden Eigenschaften. Dieses schon bei den Stahlwässern gekannte Ferrokarbonat ist auch noch im Ferrum carbonicum saccharatum enthalten. — Das Eisenchlorid $FeCl_3$ ist im Gegensatz zum Eisenvitriol eine Ferriverbindung und wirkt als solche weit stärker ätzend. Es wird namentlich in Form des Liquor Ferri sesquichlorati, d. h. als 29%ige Lösung (entsprechend 10% Fe) verordnet, da dieses Präparat noch bei grosser Verdünnung mit Wasser auf blutenden Flächen Koagulation des Blutes und dadurch Verschluss der blutenden Gefässe bewirkt. Sehr oft wird es aber zu konzentriert angewandt, verschmiert dann die Wunde und ätzt die Wundränder an. Zu innerlicher Verwendung darf Eisenchlorid nur stark verdünnt gegeben werden, falls Magenätzung vermieden werden soll. — Alle nicht schmarotzenden höheren Pflanzen enthalten in den grünen Teilen neben dem Chlorophyll (aber nicht in demselben) Eisen, welches sie dem Boden entziehen. Alle pflanzenfressenden Tiere nehmen mit der Pflanzenkost und dem Trinkwasser zeitlebens Fe-Verbindungen auf; teils indirekt, teils direkt thun dies auch die fleischfressenden Tiere und der Mensch. Diese Eisenzufuhr bringt aber niemals Schaden, da die Hauptmenge des genossenen Eisens unresorbiert mit dem Kote abgeht. Dies gilt auch für das arzneilich zugeführte. Es giebt sowohl künstlich dargestellte als natürliche, im Pflanzen- und Tierreich sich findende Eisenverbindungen eigentümlicher Art, in welchen das Fe so fest gebunden ist, dass es durch die gewöhnlichen Reagentien nicht nachweisbar ist. Von

den künstlichen nenne ich das gelbe und das rote Blutlaugensalz, welche uns bei der Blausäure nochmals beschäftigen werden. Das gelbe heisst auch Ferrocyankalium. Es ist ein Salz der Ferrocyanwasserstoffsäure $H_4FeC_6N_6$ und hat demgemäss die Formel $K_4FeC_6N_6$. Es hat seinen Namen Blutlaugensalz davon erhalten, dass es früher aus stickstoffhaltigen Abfällen, z. B. aus Blut, dargestellt wurde; jetzt wird es als wohlfeiles Abfallprodukt in Gasanstalten gewonnen. Als rotes Blutlaugensalz wird das Ferricyankalium $K_3FeC_6N_6$ bezeichnet. Künstlich herstellen lässt sich das gelbe Blutlaugensalz, wenn man Ferrosalzlösungen mit CNK ausfällt und den Niederschlag in überschüssigem CNK löst. Auf dieser Umsetzung beruht die Entgiftung der Blausäure mittels Ferrosalzen, denn Ferrocyankalium ist in alkalischer Lösung ungiftig. Von den in der Natur vorkommenden festen Eisenverbindungen, die auf Schwefelammonium entweder gar nicht oder erst nach längerer Einwirkung unter Zerfall reagieren, müssen wir vegetabilische und animalische unterscheiden. Von den vegetabilischen ist keine einzige in chemisch reiner Form bekannt, wir wissen nur, dass sich solche in recht verschiedener Menge in den Pflanzen finden. Ein eisenhaltiges Spinatextrakt kommt als Spinol in den Handel. Der eisenreichste Pflanzenteil ist die Schale der Wassernuss, Trapa natans L. (Oenother.), welche nach längerem Liegen im Wasser eine Asche mit 68,6 % Fe_2O_3 liefert (Gorup Besanez, Thoms). Im frischen Zustand enthält sie nach Neumann jedoch nur 2,5 % Fe_2O_3 in der Schalenasche; die Einlagerung ist also nur eine sekundäre, und die feste Bindung bezieht sich nur auf den präformiert vorhandenen Teil. Von den animalischen Fe-Verbindungen sind die festesten das Bluteisen und das Harneisen, während das Milcheisen, das Lebereisen, das Milzeisen, das Eidottereisen etc. von Schwefelammon relativ rasch geschwärzt und gefällt werden. Die chemische Zusammensetzung dieser Stoffe ist noch nicht genügend erforscht. Das von Bunge genauer untersuchte Eidottereisen oder Hämatogen darf nicht mit dem von Hommel in den Handel gebrachten Blutpräparate dieses Namens verwechselt werden. Das Lebereisen hat mein Assistent v. Zaleski zuerst untersucht und als Hepatin bezeichnet; Schmiedeberg hält es für identisch mit dem von ihm erfundenen Handelspräparat Ferratin. Da das Hämoglobin im Magen zu Hämatin wird, kommen zu therapeutischen Zwecken Handelspräparate, welche der Stufe des Hämatins entsprechen, in Frage; als solche nenne ich das Hämogallol, welches durch Einwirkung von Pyrogallol auf Blutfarbstoff dargestellt wird, und die Hämole, welche durch Fällung von Blutlösung mittels Metallsalzen (Zink, Kupfer, Eisen etc.) erzeugt werden und die beim Trocknen in die Hämatinstufe übergehen. — Von eisenhaltigen künstlichen Farbstoffen, die sämtlich fast ungiftig sind, nenne ich Ockerbraun, Umbra, Terra di Siena, welche Eisenoxydhydrat enthalten, das Veroneser Grün, welches Ferrosilikat enthält, und Berlinerblau oder Preussischblau $Fe_4(FeC_6N_6)_3$, welches aus Ferrocyankalium und Eisenoxydsalzen sich bildet. Durch Glühen geht es in Berlinerbraun oder Preussischbraun über. Durch Einwirkung von Chlor auf Blutlaugensalz und darauf folgende Behandlung mit Wasser und Salzsäure entsteht Berlinergrün. Aus Ferri-

cyankalium und Eisenoxydulsalzen entsteht das dem Berlinerblau ähnliche Turnbullblau $Fe_3(FeC_6N_6)_2$.

a) Akute Vergiftung.

Wirk. Eisen gehört zu den schwer resorbierbaren Metallen. Längere Zeit hat die experimentelle Pharmakologie an die Resorption nicht ätzender anorganischer Eisensalze im Magendarmkanal überhaupt nicht glauben wollen. Erst durch mühsame Versuche von Kunkel, Macallum, Hochhaus & Quincke, Woltering, Gaule, Honigmann, Hofmann, Franz Müller, Abderhalden etc. wurde einwandfrei erwiesen, dass das Duodenum, und zwar nach den meisten Autoren dieses ausschliesslich, selbst unorganische Eisensalze aufnimmt. Diese Resorption ist um so vollständiger, je eisenärmer der Organismus gerade ist. Unabhängig davon, ob neues Eisen zugeführt wird oder nicht, geht die Eisenausscheidung durch die unten noch zu nennenden Ausgangspforten immer weiter und führt daher bei eisenfreier Kost schliesslich zu krankhaftem Eisenmangel. Ein solcher lässt sich naturgemäss beim wachsenden Organismus schneller herbeiführen als beim ausgewachsenen. Er wird ferner selbstverständlich noch schneller herbeigeführt, wenn wir dem wachsenden Organismus gleichzeitig einen Teil seines Körpereisens durch einen Aderlass entziehen. Dieser künstliche Eisenmangel ist mit der echten Bleichsucht, Chlorosis, nicht identisch, denn bei ihr besteht in den meisten Fällen gar keine mangelhafte Eisenzufuhr, sondern in einigen Fällen eine mangelhafte Eisenresorption (Bunge), in anderen eine stärkere Inanspruchnahme des resorbierten Eisens (s. unten), in noch anderen nach Hofmann, Müller und den meisten neueren Klinikern ein sogen. „Torpor des blutbildenden Organs“, d. h. des Knochenmarks. Regulierung der Darmfunktionen und Darreichung beliebiger Eisenmittel beseitigt meist das Leiden und hat zu der Annahme geführt, dass das zugeführte Eisen den Torpor des Knochenmarks beseitigt. Jedenfalls kann an der Thatsache, dass der Organismus des Säugetieres und Menschen post partum aus unorganischem Eisen und gewissen Eiweissstoffen synthetisch Blutfarbstoff aufbauen kann, nicht mehr gezweifelt werden. Ebenso vermag die chlorotische Pflanze bei Zufuhr unorganischer Eisensalze, ja selbst beim Bespritzen der Blätter mit solchen sofort Blattgrün, sowie die neben dem Blattgrün vorhandene uns chemisch noch unbekannte, die Blattgrünbildung vermittelnde organische Eisenverbindung zu bilden. Nun giebt es aber Fälle von menschlicher Chlorose, wo die Zufuhr der gewöhnlichen Eisenmittel gar nichts nützt, die Zufuhr aber z. B. des Hämatinkomplexes rasch Hilfe schafft. Dies wird verständlich, wenn man ein Darniederliegen der Duodenalfunktionen annimmt, zu denen, wie schon gesagt wurde, die Aufsaugung des unorganischen und der locker gebundenen organischen Eisenverbindungen gehört. Für das festgebundene Eisen z. B. der Ferrocyanverbindungen und des Blutfarbstoffes kommen dagegen, wie ich am Menschen bewiesen und immer betont habe, auch andere Darmabschnitte, nämlich der ganze übrige Dünndarm, ja sogar der Dickdarm als Resorptionsstätten

in Betracht. Nach der Resorption des unorganischen Eisens im Duodenum wird dieses sofort, also noch in der Schleimhaut dieses Darmabschnittes, in locker gebundenes organisches, d. h. in Eisenoxydeiweiss umgewandelt und zum Teil von Leukocyten aufgenommen. Das Hämatin wird nach seiner Resorption zum Teil in eben solches nur noch locker gebundenes Eisen umgewandelt und wirkt als solches auf das Knochenmark gerade so wie das aus unorganischem Eisen entstandene Eisenoxydeiweiss ein, d. h. es beseitigt den Torpor des Marks und regt dadurch die Blutbildung an. Ein anderer Teil des Hämatins wird dabei offenbar direkt zu Hämoglobin regeneriert. Ein dritter Teil wird wie der Ueberschuss des aus unorganischem gebildeten Eisenoxydeiweiss in die Depots für Speichereisen gebracht. Als solche normale Depots des noch nicht in Hämoglobin umgewandelten Eisenoxyds und zum Teil auch des aus verbrauchten Blutkörperchen in Form von Neumannschem Hämosiderin wieder abgeschiedenen dienen namentlich die Leber und die Milz, und zwar die Leber hauptsächlich für Vorratseisen und die Milz für abgenutztes. Bei gesteigerter Abnutzung findet sich aber auch in der Leber, im Knochenmarke, in den Lymphdrüsen, in der Nebenniere, in der Haut und in den Wandungen des Magendarmkanales etc. Hämosiderin. Ebenso dienen die genannten Organe auch als Stätten der Speicherung nach subkutaner oder gar intravenöser reichlicher Zufuhr von Eisensalzen. Beim weiblichen Geschlechte findet sich, wie in meinem Institute gefunden wurde, neben dem Leberdepot von der Zeit der Geschlechtsreife ab, ja schon vorher, ein zweites Eisendepot in den Brustdrüsen und ein drittes in den Wandungen der Gebärmutter. Zur Zeit, wo diese Depots angelegt werden, ist der Eisenbedarf des jungen Mädchens natürlich ein grosser. Schon aus diesem Grunde ist ungenügende Blutbildung um diese Zeit leicht verständlich und die Annahme eines „Torpors des Knochenmarkes“ und eines „formativen Reizes“ auf dasselbe daher nach meiner Theorie der Chlorose nicht durchaus nötig. Das Brustdrüsendepot liefert das Milcheisen und das Uterusdepot das fötale Vorratseisen (Tirmann, Lipski). In den Wandungen der Placenta wird bei starkem Eisenbedarf für den Fötus auch sogar fertiger Blutfarbstoff zu nur locker gebundenem Vorratseisen wieder eingeschmolzen, wie J. Hofbauer von neuem dargethan hat. Beim Vogel wird das fötale Vorratseisen im Eidotter in Form des Bungeschen Hämatogens abgelagert. — Die Orte der Eisenausscheidung sind die Dickdarmschleimhaut und die Niere. Durch letztere geht aber bei normalen Menschen und blutarmer Kost pro 24 Stunden, wie in meinem Institute gefunden wurde, nur etwa 1 mg Fe, und zwar in festgebundener Form weg (Damaskin, P. Hoffmann). Bei reichlicher Zufuhr von hämatinhaltigen Arzneimitteln, Hämol, Hämogallol (Busch, Kumberg) oder bluthaltiger Kost, sowie bei blutzersetzenden Krankheiten und Diabetes (Damaskin) kann diese Menge steigen, ist aber stets viel geringer als die durch die Dickdarmschleimhaut unter Beihilfe von Wanderzellen abgegebene Eisenmenge. Dies gilt auch für eingespritztes Eisen (Gottlieb, Stender). Im Kote finden sich stets mindestens zwei Eisenportionen, nämlich der unresorbiert gebliebene Teil des Nahrungseisens, sowie der vom Dickdarm aus dem zirkulierenden Eisen

abgeschiedene Teil. Falls Eisenpräparate medikamentös eingegeben worden sind, findet sich neben den beiden eben genannten Portionen noch als dritte Portion die Hauptmenge des eingegebenen Eisens. Eisen in locker gebundener, durch Reagentien direkt nachweisbarer Form findet sich im Harn nur bei direkter Einführung grosser Dosen ins Blut (Jacobj). Auch in die Galle geht es selbst bei Einspritzung von Eisensalzen, von Hämatin und Hämoglobin im Gegensatz zum Mangan nur sehr schwer oder gar nicht über. Die negativen Ergebnisse der Gallenuntersuchung auf Fe von Kunkel (1876) und von Bosern (1887) hat auf meine Veranlassung Anselm nachgeprüft und bestätigt. Die Gallenfarbstoffbildung stieg dagegen nach Einspritzen von reinem Hämoglobin sowie nach Eingeben von Hämol und Hämogallol wesentlich an, da der Blutfarbstoff bei seiner Zerlegung im Körper in Hämatoidin oder Bilirubin und in Hämosiderin zerfällt. Diese Zerlegung des aus den Blutgefässen ausgetretenen oder eingespritzten Blutfarbstoffes kann ausser in der Leber auch in allen anderen Organen vor sich gehen, z. B. in der Haut, im Gehirn etc. Die Giftigkeit der nicht ätzenden Eisenverbindungen ist bei innerlicher Darreichung sehr gering, ja für die Praxis des Lebens geradezu gleich Null, da sie nur in verschwindender Menge resorbiert werden und höchstens Obstipation veranlassen. Selbst bei Einspritzung geeigneter Doppelsalze oder Eiweissverbindungen oder auch des Ferrum oxydatum saccharatum treten abgesehen von den Störungen der mit eingespritzten Komponenten, bei geschickt ausgeführter Einspritzung erst bei erheblicheren Dosen als bei den verwandten Metallen, dem Nickel, Kobalt und Mangan, Vergiftungserscheinungen auf. Die in der Litteratur sich findenden quantitativen Angaben über die Giftigkeit des Eisens bei intravenöser Einfuhr bestehen nicht mehr zu Recht; so ist z. B. das Zuckereisen entschieden weniger giftig. Die Wirkung solcher Einspritzungen ist der der Manganeinspritzungen analog. Die beim Eingeben grosser Dosen von ätzenden Eisensalzen auftretenden Wirkungen sind identisch mit den nach anderen Aetzmetallsalzen auftretenden. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Das Herz ist unbeteiligt. Krämpfe treten nicht auf.

Sympt. Pferde starben nach der Verabfolgung von 250 g Eisenvitriol per os binnen 24 Stunden. Die Sektion ergab in allen Teilen des Magendarmkanals heftige Entzündung. Nach 180 g sah Viborg bei einem Pferde Erbrechen, Kolik, grosse Schwäche, Verstopfung und Harndrang eintreten; aber dann erholte sich das Tier. Bei Hunden entsteht schon nach 2 g Eisenvitriol vorübergehendes Erbrechen und Magendarmentzündung. Eisenvergiftungen durch nicht ätzende und das Blut nicht koagulierende Eisenverbindungen vom Blute und vom subkutanen Gewebe aus haben zuerst Meyer & Williams ausgeführt. Später habe ich mit Stender, Samojloff, Lipski und Tirmann auf mikrochemischem Wege das Schicksal des eingespritzten und des aus dem Blutfarbstoff durch Gifte und durch Krankheiten abgeschiedenen Eisens verfolgt. Die Symptome nach Einspritzung von Doppelsalzen bestehen bei Warm- und Kaltblütern in Trägheit, die allmählich in Schwäche der Extremitäten und centrale aufsteigende Lähmung übergeht. Der Tod erfolgt durch Stillstand der Atmung bei sehr er-

niedrigtem Blutdrucke und sehr erniedrigter Blutalkalescenz. Ein Stadium diarrhoischer Darmentleerungen kann vorhergehen. Bei Katzen und Hunden kann auch Erbrechen auftreten.

Ther. Wie bei den früheren Metallen.

Sekt. An Menschen dürfte bei Aetzung durch Eisenchlorid oder Eisenvitriol mit rasch folgendem Tode der Befund von dem bei ätzenden Salzen des Mangans und anderer Schwermetalle wenig abweichen. Nach Tierversuchen ist zu erwarten, dass Magen und Dünndarm den Eindruck machen, als ob sie gegerbt seien. Schwärzung des Darminhaltes und der Wandung durch Schwefeleisenbildung ist erst im Dickdarm zu erwarten, wofern nicht etwa gekochte Milch oder andere schwefelwasserstoffabspaltende Stoffe eingeführt worden sind und schon im Dünndarm diese Umwandlung bedingt haben. Bei den intravenös oder subkutan vergifteten Tieren findet man Hyperämie der Unterleibsorgane und insonderheit der Darmschleimhaut. Betupfen mit Schwefelammon färbt die Dickdarmschleimhaut, aber nicht den Darminhalt langsam schwärzlich. Mikroskopisch sind in der Schleimhaut zahlreiche eisenbeladene Leukocyten sowie eisenhaltige Körnchen nachweisbar. Eben solche Körnchen auch in den Epithelien der gewundenen Kanälchen der Niere. Leber, Niere, Milz, Knochenmark etc. reich an Hämosiderin, teils körnig, teils an Phagocyten gebunden. Im Knochenmarke sowie selbst im kreisenden Blute zahlreiche kernhaltige und körnchenhaltige rote Blutkörperchen. Ferner soll Eosinophilie mit Eisengehalt der eosinophilen Kerne nach Iljaschew bestehen. Bei mit Eisenhämol gefütterten Hühnern fand Tirmann im Mesenterium nach Turnbullfärbung schon mit blossem Auge sichtbare Strassen von eisenbeladenen Leukocyten, den Lymphbahnen entsprechend, die auch nach dem Eierstock und den Eileitern hinführten.

b) Chronische Vergiftung, Siderosis.

Nachdem durch unzweifelhafte Beobachtungen an Kranken die Existenz einer chronischen Manganvergiftung dargethan worden ist, darf die Frage nach der Existenz einer chronischen Eisenvergiftung nicht kurzer Hand abgewiesen werden.

Eine Siderosis pulmonum im Sinne der pathologischen Anatomie kommt durch eingeatmeten eisen- und eisenoxydhaltigen Staub bei Eisenarbeitern häufig vor. Nach Sticker sind bis jetzt 18 Fälle genauer untersucht worden. Die Inhalation solchen Staubes veranlasst quälenden Husten und Bronchialkatarrh mit Auswurf. Die mikroskopische Untersuchung desselben zeigt zahlreiche Phagocyten, welche noch ungelöste Partikelchen des Metallstaubes und daneben auch gelöstes Eisen einschliessen. Das Eisenoxyd wird von der freien Oberfläche der Schleimhaut der kleinen Bronchien und der Infundibula nach und nach in die feineren Lymphspalten und von da nach der Pleura pulmonalis zu in grössere Lymphräume und in die regionären Lymphdrüsen geschafft. Nach Jahren können sich Metastasen in Milz, Leber, Pankreas (Langguth) entwickeln. Durch

den Reiz auf das Lungenbindegewebe kommt es zu einer Proliferation desselben und allmählicher Induration des gesamten Lungengewebes. Dadurch leidet natürlich die Elastizität des Organs und der Gasaustausch wird erschwert; der Patient wird kurzatmig und cyanotisch. Der Querschnitt der Lunge zeigt gelbe, braune oder schwarze Einlagerungen und Schwielen. Die chemische Untersuchung solcher Lungen ergab in einem Falle von Zenker 7,1 %, in einem von Boström sogar 7,9 % Fe_2O_3, in allen anderen weit weniger. So interessant solche Befunde auch sind, so ist doch das rein pharmakologische Interesse daran gering. Diese Fälle zeigen lediglich, dass resorptive Wirkungen von dem ins Gewebe der Lunge aufgenommenen Eisenoxyd nicht ausgeübt werden, und dass die lokalen Wirkungen wohl lediglich in Hypertrophie und nachträglicher Induration des Bindegewebes bestehen.

Die Siderosis bulbi ist eine den Augenärzten geläufige Erscheinung, denn 75 % aller Fremdkörper im Auge sind Eisenpartikelchen und diese führen selbst nach reizloser Einheilung, falls sie nicht baldigst extrahiert werden, zu Siderose. Ob das eingedrungene Partikelchen blankes metallisches Eisen oder zum Teil Eisenoxyd ist, ist gleichgültig; es wird nach Axenfeld unter allen Umständen als doppeltkohlensaures Eisenoxydul gelöst, diffundiert in die anstossenden Gewebsabschnitte, wird hier von gewissen Zellgruppen wieder oxydiert und dabei als rostbraune Masse unlöslich ausgefällt. Dadurch wird die Durchsichtigkeit der Hornhaut und unter Umständen auch der Linse vermindert und die Iris fleckig. Schlimmer als dies alles ist aber, dass mit grosser Regelmässigkeit schliesslich degenerative Netzhautatrophie eintritt, die von den Ophthalmologen auf eine spezifische Giftwirkung des Eisens bezogen wird, über die wir Pharmakologen aber nichts wissen. Unter die Haut eingeheilte Eisenfeilsplitter werden nach Binaghi aufgelöst und verschwinden spurlos. Konzentrierte Eisenlösungen wirken nach Arnold bei subkutaner Einspritzung auf die nächstliegenden Zellen abtötend, auf die entfernteren aber „siderofere Granula schaffend“. Verdünnte Lösungen schaffen solche Granula auch in den ihnen zunächst liegenden Zellen, wirken aber selbst bei oft wiederholter Einspritzung nicht eigentlich toxisch.

Eine Siderosis hepatis kommt bei Lebercirrhose häufig vor und ist früher immer als sekundärer, nebensächlicher Befund aufgefasst worden. Neuerdings haben nun namentlich französische Forscher versucht, die umgekehrte Auffassung zu vertreten, nach welcher eine durch irgend welche Ursache bedingte starke Hämosiderinablagerung das Primäre sein soll und diese soll sekundär das Bindegewebe der Leber erst zur Hypertrophie und dann zur Schrumpfung veranlassen. Nölke hat durch oft wiederholte Eiseneinspritzung intensive und extensive Eisenablagerung in der Leber hervorgerufen, aber niemals Cirrhose entstehen sehen. Er spricht sich daher gegen diese französische Auffassung der siderogenen Lebercirrhose aus. Auch bei der Besprechung der Ursachen der Lebercirrhose auf der Breslauer Naturforscherversammlung haben die Referenten Kretz und Naunyn die siderogene Lebercirrhose nicht anerkannt. Wenn wir somit auch von einer cirrhotischen Wirkung der Siderose nicht reden können, so bleibt doch die Thatsache bestehen, dass chronische Siderose der

Leber nicht selten vorkommt. Mit Arnold unterscheiden wir eine exogene und eine endogene Siderose. Unter der exogenen verstehen wir die durch Eiseneinspritzung entstehende, wie sie Nölke chronisch erzeugte. Von endogener Siderose müssen wir hier wieder eine toxische und eine bakterielle Form unterscheiden. Die toxische kommt durch hämolytische Gifte zu stande, wie z. B. auf protrahierter Arsenwasserstoffatmung. Die bakterielle Form beruht auf blutzersetzenden Mikroben und deren Stoffwechselprodukten. Gleichgültig, wodurch die Siderose herbeigeführt sein mag, stets findet sich körniges, braunes, in Wasser unlösliches, oxydisches Eiseneiweiss ausser in der Milz wenigstens zeitweise in der Leber, und zwar teils in den Drüsenzellen, teils in den Sternzellen, teils in den Bindegewebszellen, teils in wandernden Leukocyten. Bei einmaliger Eiseneinspritzung sind die Leberzellen sehr bald wieder eisenfrei (Stender).

Eine Siderosis lienis ist bis zum gewissen Grade bei vielen Tierarten, namentlich bei alten Individuen, normalerweise vorhanden. Sie wird durch alle blutzersetzenden Einflüsse sowie durch Einspritzung von Eisensalzen gesteigert. In der Milz von Hunden verschwindet, falls man durch Venenunterbindung einen Teil des Organes aus der Zirkulation ausschaltet, in diesem scheinbar das Hämosiderin (Panski & Thoma). Die chemische Erklärung für diesen Vorgang besteht darin, dass in dem der arteriellen Zufuhr beraubten Organteile starke Reduktionsvorgänge eintreten, bei welchen das unlösliche oxydische Hämosiderin in lösliches oxydulisches Eisenbikarbonat umgewandelt und schwerer nachweisbar gemacht wird. Es handelt sich also lediglich um ein Verschwinden des Hämosiderins, nicht des Eisens. Panskis Angaben bedürfen in dieser Beziehung der Ergänzung.

Bei Bronzediabetes sah Anschütz die hochgradigste Siderosis universalis, also nicht nur der Leber, sondern auch der Milz, der Lymphdrüsen, des Pankreas, der Nebennieren, der Haut etc. Vermutlich hatte der Patient fortwährend die S. 107 erwähnten pathologischen Säuren gebildet und dadurch seine eigenen Blutkörperchen fortdauernd zersetzt, aber infolge normaler Verhältnisse seines Knochenmarkes stets rasch wieder neu gebildet. Ich führe den Fall nur an, um an ihm zu zeigen, dass es bei chronischer endogener Siderose dem Organismus viel leichter ist, die zerstörten roten Blutkörperchen aus dem Eisen der Nahrung neu aufzubauen, als die Schlacken der alten, d. h. das Hämosiderin, wegzuschaffen. Gerade deshalb kommt es eben relativ leicht zu länger dauernder Siderose.

Von seiten der Kliniker hat man früher viel von schädlichen Wirkungen zu lange fortgesetzter innerlicher Eisenmedikation geredet. Dass dieselbe Obstipation durch Anlagerung von Schwefeleisen an die Wandungen des Dickdarms bedingen kann, ist zuzugeben. Ob aber die viel gefürchtete und auch von Lépine neuerdings wieder erwähnte Disposition zu Blutungen jemals wirklich durch Eisengebrauch herbeigeführt worden ist, möchte ich als unentschieden hinstellen.

Nachw. Bei Zerstörung der organischen Massen nach Fresenius-Babo sollte man eigentlich alles vorhandene Eisen in Form von Ferrisalzen erhalten; nach Damaskin entgeht aber leicht ein Teil des festgebundenen Fe der Zerstörung.

Im lebenden Organismus müssen wir vom chemischen Standpunkte aus, wie schon S. 423 erwähnt wurde, erstens festgebundenes Eisen, welches überhaupt keine Eisenreaktionen giebt, zweitens locker organisch z. B. an Nuklein oder Eiweiss gebundenes, drittens salzartiges unorganisches oxydisches und unter Umständen auch oxydulisches Eisen unterscheiden. Zur ersten Gruppe gehört das Hämoglobin, zur zweiten das Hämosiderin, zur dritten das Eisen des Trinkwassers und viele medikamentöse Eisenpräparate. Durch mikrochemische Reagentien lässt sich feststellen, dass das locker gebundene Eisen der normalen Organe des Menschen und der Tiere oxydischer Natur ist. In faulen Leichen und beim Panskischen Versuche geht es aber z. T. aus der Ferri- in die entsprechende Ferroverbindung über und entgeht dann der Untersuchung, falls man nur mit Reagentien für Ferrisalze prüft. Die gewöhnlichsten Eisenreagentien sind folgende: 1. Schwefelwasserstoff wirkt in saurer Lösung auf Eisensalze überhaupt nicht ein, während Schwefelammonium aus Ferro- und Ferrisalzlösungen schwarzes, in Säuren lösliches Ferrosulfid ausfällt. Zum mikrochemischen Nachweis in Organschnitten ist diese Methode ebenfalls brauchbar; aber die Schnitte können nicht in Balsam gelegt und überhaupt nur kurze Zeit aufgehoben werden. 2. Ferrocyankalium giebt bei nicht alkalischer Reaktion mit Ferrisalzen sofort einen dunkelblauen Niederschlag (vergl. oben S. 424) von Berlinerblau, mit Ferrosalzen aber nicht. Diese Reaktion lässt sich an Schnitten frischer oder gehärteter Organe nach schwachem Ansäuern ausführen und sie verträgt nachheriges Entwässern und Einschliessen in Balsam, wobei allerdings die blaue Farbe langsam in Grün übergeht. Für oxydulisches Eisen wird sie nur brauchbar, wenn man dieses vorher z. B. durch Wasserstoffsuperoxyd in Oxyd umgewandelt hat. Sie giebt ferner, wie in meinem Institute von Schmelzer gefunden wurde, mit verkalktem Gewebe auch bei völliger Abwesenheit von Eisen die schönste Bläuung, weil der Kalk auf das Blutlaugensalz zersetzend einwirkt. Sie ist daher nur beweiskräftig, falls ein Kontrollschnitt in Schwefelammonium Schwärzung aller derjenigen Gewebsstellen aufweist, welche mit Ferrocyankalium blau geworden sind. 3. Ferricyankalium giebt Ferrosalzlösungen sofort einen tiefblauen Niederschlag von Turnbullblau (vergl. S. 425). Will man mittels dieser Reaktion in Schnitten Ferro- und Ferrisalze nebeneinander gleichzeitig nachweisen, so wandelt man erst beide Sorten Salze mittels Schwefelammon in Ferrosulfid um, wäscht dann den Schnitt in Wasser aus und legt ihn dann für einen Augenblick in angesäuertes Ferricyankalium, wobei alle vorher schwarzen Stellen blau werden und auch nach sofortigem Härten und Einlegen in Balsam blau bleiben (Schmelzer, Tirmann). 4. Gelöste Gerbsäuren erzeugen in Ferrosalzen keine Veränderung, in Ferrisalzen aber einen teils blauschwarzen, teils grünschwarzen Niederschlag („Tinte"). Gallussäure (vergl. S. 149), welche sich nach Kunz-Krause als Verunreinigung in der Galläpfelgerbsäure meist findet, färbt verdünnte Eisenoxydsalzlösungen bei Luftzutritt intensiv grün. Diese Reaktion soll nach dem genannten Autor alle genannten bei weitem an Schärfe übertreffen. 5. Rhodankalium erzeugt in Ferrosalzen keine Farbenveränderung, in Ferrisalzen aber noch bei grosser Verdünnung eine blutrote Färbung von Rhodaneisen oder Ferrithiocyanat $Fe(CNS)_3$. 6. Chinosol färbt nach Bornträger alkalische Ferrosalzlösungen schwarz und alkalische Ferrisalzlösungen grün; beim Ansäuern verschwindet die Färbung. 7. Nach Macallum färbt sich 0,5%ige Hämatoxylinlösung beim Kontakt mit Eisenoxyd, wenn dasselbe nicht organisch gebunden ist, blau. — Die quantitative Bestimmung der Ferro- und der Ferrisalze kann gewichtsanalytisch, massanalytisch und unter Umständen auch kolorimetrisch vorgenommen werden. Abweichungen von dem gewöhnlichen Verfahren der Chemie treten nur ein, wo, wie z. B. im Harn, die Menge des Fe verschwindend gering ist gegenüber den anderen Bestandteilen. Hier verfährt man nach den in meinem Institute von Damaskin, P. Hoffmann und Zickgraf ausgearbeiteten Verfahren.

Lit. Forcke, De martis transitu in sanguinem. Diss. inaug. Jenae 1783. — Aug. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Diss. inaug. Dorpat 1850. — Jablonowski, De - - - citratis ferri in org. humano rationibus. Diss. inaug. Dorpat 1858. — Berg, De nonnullarum materiarum in urinam transitu disquisitiones. Diss. inaug. Dorpat 1858. — Eric Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1860. — Zenker, D. Arch. f. kl. M. Bd. **14**, 1867 (Siderose der Lunge). — H. Quincke, Ueber Siderose. Hallerfestschrift. Bern 1877. — E. W. Hamburger, Z. f. physiol. Ch. Bd. **2**, 1878, p. 191 u. Bd. **4**, 1880, p. 248. — Lor. Scherpf, Rossbachs pharmakol.

Unters. Bd. 2, Würzburg 1877; vergl. mein Referat in Schm. Jb. Bd. **184**, 1879, p. 225. — V. Cervello, Arch. gen. per le science med. **4**, 1880, p. 355: Rivista clin. di Bologna 1880, p. 129. — G. Peters, Ueber Siderosis. Diss. Kiel 1881 u. Arch. f. kl. M. Bd. **32**, 1883, p. 182. — H. Stahel, Virch. Arch. Bd. **85**, 1881, p. 26 (Siderose). — Hans Meyer & Francis Williams, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 70. Daselbst auch ältere Lit. — R. Kobert, ibid. Bd. **16**, 1883, p. 361. — Franzolini & Baldissera, Annali univers. vol. **261**, 1882, p. 79; vergl. auch Schm. Jb. Bd. **198**, p. 289. — Glävecke, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 466. — J. C. Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Tierkörper nach subkutaner und intravenöser Injektion. Inaug.-Diss. Strassburg 1887 u. Arch. exp. P. Bd. **28**, 1891, p. 256. — Walter, Wratsch 1887, p. 888. Russisch. — Stan. Zaleski, Arch. exp. P. Bd. **23**, 1887, p. 317. — E. Neumann, Virch. Arch. Bd. **111**, 1888 (Einführung des Wortes Hämosiderin). — G. Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1889, p. 139; Z. f. physiol. Ch. Bd. **15**, 1891, p. 371. — Ivo Novi, Annali di Chim. e di Farm. vol. **11**, 1890, p. 1; med. Cbl. 1891, Nr. 16, p. 291. — A. J. Kunkel, Pflüg. Arch. Bd. **50**, 1891, p. 21. — C. A. Socin, Z. f. physiol. Ch. Bd. **15**, 1891, p. 93. — R. Kobert, Petersburger med. W. Jg. 1891, Nr. 9 u. Nr. 49; Jg. 1892, Nr. 12. — Rob. Schneider, Abhandl. d. Berl. Akad. d. Wissensch. 1888; Sitz.-Ber. d. Berl. Akad. d. Wissensch. 1890, p. 887; Sitz.-Ber. der zool. Sektion der Naturforschervers. zu Halle 1891; Mitt. aus der zool. Station zu Neapel Bd. **12**, 1895, p. 208 (Nachw. mittels der Berlinerblaureaktion; die Schwefelammonmethode wird verworfen, aber mit Unrecht). — H. Nasse, Die eisenreichen Ablagerungen im tierischen Körper. Festschr. zur Erinnerung an W. Roser. Marburg 1889. — C. Meyer, Ueber den Fe-Gehalt der Leberzellen des Rinderfötus, des Kalbes und des erwachsenen Rindes. Diss. Dorpat 1890. — G. Gaglio, Ann. di chim. e di farmacol. **11**, 1890, p. 233 (Eisensalze sollen die Gerinnbarkeit des Blutes aufheben). — Fr. Krüger (Dorpat), Z. f. Biol. Bd. **27**, 1891 (über den Fe-Gehalt der Leber- und Milzzellen in verschiedenen Lebensaltern). — Alex. Pański, Exp. Unters. über den Pigmentgehalt der Stauungsmilz. Diss. Dorpat 1880; Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 303 (mit Thoma). — E. Wicklein (Dorpat), Virch. Arch. Bd. **124**, 1891, p. 1 (Fe-Nachweis in der Milz). — Ad. Knüpffer, Ueber den unlöslichen Grundstoff der Lymphdrüsen- und Leberzellen. Diss. Dorpat 1891 (das Cytoglobin der Zellgrundsubstanz ist der Träger des Fe). — Nik. Damaskin, Dorp. Arb. **7**, 1891, p. 40 (Best. des Harneisens). — John Kumberg, ebenda p. 69 (Resorption und Ausscheidung des Fe). — Chr. Busch, ebenda p. 85 (über dasselbe). — Eug. Stender, ebenda p. 100 (mikrochem. Verhalten des eingespritzten Fe; mit 3 farbigen Tafeln). — R. Kobert, ebenda p. 123. — Rud. Anselm, Dorp. Arb. Bd. **8**, 1892, p. 51 (quant. Eisenbestimmungen in der Galle bei Eisenzufuhr). — Macallum, Proceedings of the Royal Soc. of London vol. **50**, 1892, p. 277; Journ. of Physiol. **16**, 1894, Nr. 3—4 (das Fe soll im Chromatin der Zellkerne nachweisbar sein; es soll ferner vom Darmkanal aus resorbierbar sein). — G. Gilson, Report of the 62 Meeting Brit. Assoc. Adv. Sc. 1893, p. 778 (im Chromatin lagert sich kein Fe ab). — C. Th. Mörner, Z. f. physiol. Ch. Bd. **18**, 1893, p. 13. — A. Samojloff, Dorp. Arb. **9**, 1893, p. 1. — A. Lipski, ebenda p. 62. — Kobert, D. m. W. 1894, Nr. 28—29 u. Nr. 47 (Fe-Ausscheidung im menschlichen Dickdarm). — B. Anselm, Würzburger Verhandl. [N. F.] Bd. **28**, 1894, p. 133 (Milcheisen). — J. Medalje, Ueber den Einfluss einiger organischen Eisenverbindungen auf die Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbstoffes, bestimmt durch quantitative Spektrophotometrie. Ein Beitrag zur Lehre über die Resorption und Wirkungen des Eisens. Diss. Dorpat 1894. — O. Schmiedeberg, Arch exp. P. Bd. **32**, 1894, p. 161. — A. Jaquet & A. Kündig, Schweizer Korr.-Bl. 1894, Nr. 11. — F. de Filippi, Zieglers Beiträge Bd. **16**, 1894, p. 463 (Bestätigung der Arbeiten meiner Schüler betreffs des Transportes des Fe durch Phagocyten). — Kunkel, Pflüg. Arch. Bd. **61**, 1895, p. 595. — Ferd. Langguth, D. Arch. f. kl. M. Bd. **55**, 1895, p. 255 (Siderosis pulmonum). — Scarpinato, Arch. di farmacol. e terap. **3**, 1895, p. 559 (Cuprohämol ist bei Menschen u. Tieren resorbierbar und dient zur Blutbildung). — Joh. Tirmann, Pharm. Z. f. Russland Jg. 1895, Nr. 26—31 (Blutfarbstoff und seine Derivate sind resorbierbar). — Ralph Stockman, Journ. of Physiol. **18**, 1895, Nr. 5—6 (Fe-Gehalt der Nahrung). — Woltering, Z. f. physiol. Ch. Bd. **21**, 1895, p. 186. — A. Stühlen, D. Arch. f. kl. M. Bd. **54**, 1895, p. 248 (Hämosiderin). — R. Kretz, Beitr. z. kl. M. u. Chir. Wien 1896, H. 15 (Hämosiderin u. Lebercirrhose). — Gaule, D. m. W. 1896, Nr. 19 u. 24. — R. Lépine, Sem. méd. 1896, Nr. 25. — H. Quincke & Hochhaus, Arch. exp. P. Bd. **37**, 1896, p. 159 (mikrochem. Nachw., mit 2 Tafeln). — Cloëtta,

ebenda Bd. **37**, 1896, p. 68 (Hämin soll nicht resorbierbar sein). — A. Grünfeld, Ther. W. 1896, Nr. 6—7 (Hämol und Hämogallol sind resorbierbar). — Jacob, Inn. Cbl. 1896, Nr. 8, p. 206 (Siderose). — W. v. Morasczewski, Virch. Arch. Bd. **145**, 1896, H. 3 (Hämol ist resorbierbar und begünstigt die Blutbildung). — W. Schmelzer, Ueber den path.-anat. Befund bei der Wismutverg. Diss. Dorpat 1896 (verkalktes Gewebe giebt Berlinerblaureaktion). — Honigmann, Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. **2**, 1896, p. 296. — Sigm. Lipski, Physiol. u. pathol. Siderose. Diss. Dorpat 1896 und Görbersdorfer Veröffentlichungen Bd. **1**, 1898, p. 126 (mit Farbentafel). — R. Lépine, Sem. méd. 1896, Nr. 25. — Emil Häusermann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **23**, 1897, p. 555 (Hämoglobin, innerlich verabfolgt, unterstützt die Hämoglobinbildung). — Macallum, Quart. Journ. of micr. sc. [2] vol. **38**, 1895, p. 175; Journ. of Physiol. **22**, 1897, p. 92 (Hämatoxylin als Reagens auf ungebundenes Fe). — Ad. Jolles, Pflüg. Arch. Bd. **65**, 1897, p. 579 (quantit. Fe-Bestimmung mit dem Ferrometer). — Joh. Tirmann, Görbersdorfer Veröffentlichungen Bd. **2**, 1898, p. 103 (Uebergang in die Brustdrüse), p. 120 (Uebergang zum Kind), p. 129 (Resorption von Ferrohämol), p. 136 (Hämosiderin bei Vergiftungen), p. 164 (Hämosiderin bei Krankheiten). 2 farb. Tafeln sind beigefügt. — v. Stark, D. m. W. 1898, p. 805 (Blutfarbstoff ist nicht resorbierbar). — Derselbe, M. m. W. 1898, Nr. 3 u. 4 (die lebende Zelle macht aus Hämoglobin Hämosiderin; am Transport desselben beteiligen sich Leukocyten in hervorragender Weise). — A. Tedeschi, Zieglers Beitr. Bd. **24**, 1898, H. 3 (Einfluss der Entmilzung auf den Fe-Gehalt der Organe). — A. Hofmann, Virch. Arch. Bd. **151**, 1898, H. 3 und Bd. **160**, 1900, H. 2 (über den Ort der Fe-Aufnahme und Fe-Ausscheidung im Darm, mit Lit.). — J. Gaule, Z. f. Biol. Bd. **35**, 1898, p. 377 (Fe-Resorption). — K. Morishima, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 291 (subkutan eingespritztes Hämin wird als Vorratseisen aufgespeichert, besonders in der Leber; im Harn und Kot war nichts vom Fe desselben wiederzufinden). — Schurig, ebenda p. 29 (nach Hämoglobininjektionen unter die Haut wird dasselbe zum Teil als solches resorbiert, zum Teil schon an Ort und Stelle zerlegt und das Hämosiderin von Wanderzellen aufgenommen; von den Organen reichert sich Milz, Knochenmark, Leber und Niere mit locker gebundenem Eisen an). — G. Swirski, Pflüg. Arch. Bd. **74**, 1899, p. 466 (bei Resorption und bei Ausscheidung des Fe im Darm sind Leukocyten beteiligt). — G. Honigmann, Virch. Arch. Bd. **152**, 1898, H. 1. — Lindemann, Pathol. Cbl. Bd. **8**, 1898, Nr. 12 (Hämosiderin der Leber). — R. Kretz, ebenda, Nr. 15—16. — Alksnis, Aerztl. Monatsschr. 1899, H. 8 (Hämol und Hämogallol sind resorbierbar). — Axenfeld, Sitz.-Ber. d. Rostocker Nat.-Forsch.-Ges. 1899, Nr. 4. — T. Norton, Z. f. anorg. Ch. Bd. **21**, 1899, p. 177 (Bestimmung des Eisenoxyds mit Thiosulfat und Jod). — P. Neumann, Chem.-Ztg. 1899, Nr. 3 u. 4 (Analyse der Trapa natans). — Rob. Binaghi, Virch. Arch. Bd. **156**, 1899, p. 245. — Em. Abderhalden, Z. f. Biol. Bd. **39**, 1899, p. 113 (anorg. Eisen wird wie das Hämoglobin vom Duodenum und den Plaques resorbiert; das Hämoglobin und Hämatin werden dabei zersetzt; die Ausscheidung des Fe besorgen Coecum, Kolon, Rectum, vielleicht auch die Nieren). — A. E. Austin, Boston med. and surg. Journ. **140**, 1899, p. 201 (Hämatin ist resorbierbar und wirkt blutbildend). — G. Sticker, Eulenb. Realenc. Bd. **23**, 1900, p. 290 (Siderose der Lunge). — Franz Müller, D. m. W. 1900, p. 830; Virch. Arch. Bd. **164**, 1901, p. 436 (bei blutarmen Tieren ist auch anorg. Eisen gut resorbierbar und begünstigt die Bildung kernhaltiger roter Blutkörperchen im Knochenmarke). — A. Vidal, D. Arch. f. klin. M. B. **65**, 1900, H. 3—4 (Methämoglobin subkutan eingespritzt wird wie Hämoglobin resorbiert und in gleicher Weise umgewandelt). — W. Nathan, D. m. W. 1900, p. 132 (Resorption des Fe bei der Maus; mit farb. Abb.). — Cloetta, M. m. W. 1900, Nr. 22, p. 760 (Zurücknahme der Behauptung, dass das Hämatin unresorbierbar sei). — Chirone, Inn. Cbl. 1900, p. 200 (das Ferratin besitzt die ihm zugeschriebenen Vorzüge nicht). — Nölke, Arch. exp. P. Bd. **43**, 1900, p. 342 (eine chron. Fe-Verg. giebt es nicht). — E. Salkowski, Med. Cbl. 1900, Nr. 51 (paranukleinsaures Eisen ist gut resorbierbar). — Jul. Arnold, Virch. Arch. Bd. **161**, 1900, p. 284 (über exogene und endogene Siderose; Transport und Ablagerung des Fe, mit Tafel). — E. v. Hippel, Arch. f. Ophthalm. Bd. **40** u. **42** (Siderosis bulbi, mit vollständiger Lit.). — O. Eisenberg, Beiträge zur Kenntnis der Siderosis bulbi. Diss. Giessen 1901. — C. Neuburger, M. m. W. 1902, Nr. 2 (Siderosis bulbi). — A. Vossius, Ber. d. 29. Vers. der Ophth. Ges. zu Heidelberg vom Jahre 1901; Wiesbaden 1902. — Hartw. Lincke, Ueber das 30jährige Verweilen eines Eisensplitters im Auge

mit anat. Befund. Diss. Jena 1903. — M. A. Jljaschew, Wratsch 1901, Nr. 42 (auch unorgan. Fe-Salze sind resorbierbar; sie veranlassen Eosinophilie und Hämoglobinbildung). — E. Grawitz (Hämoglobin und Hämol werden vom Menschen resorbiert und veranlassen Körnchenbildung in roten Blutkörperchen). — P. Hoffmann, Z. f. analyt. Ch. Bd. **40**, 1901, p. 450 (Eiseneieranalysen). — Derselbe, ebenda Bd. **40**, 1901, p. 73 (Bestimmung des Fe im Harn des Menschen). — Gosw. Zickgraf, ebenda Bd. **41**, 1902, p. 488 (Bestimmung des Fe im Harn des Hundes bei blutfreier Ernährung). — L. W. Winkler, ebenda Bd. **41**, 1902, p. 550 (Bestimmung des Fe in Gewässern). — v. Matzner, Die Heilkunde Jg. 1902, p. 106 u. 201 (Hämol und Bromhämol sind resorbierbar und führen zu Hämoglobinbildung). — Henryk Landau, Z. f. kl. M. Bd. **46**, 1902, H. 1—4 (die Resorption unorgan. Fe-Salze erfolgt ausschliesslich im Duodenum; die Ausscheidung des Fe erfolgt im unteren Teile des Darmkanals und durch die Epithelien der Harnkanäle). L. Fürst, Deutsche Medizinalztg. 1902, Nr. 67 (Hämol wird auch von Kindern resorbiert und dient zur Blutbildung). — Edg. Gierke, Virch. Arch. Bd. **167**, 1902, p. 318 (Berlinerblaureaktion verkalkter Gewebe). — Alb. Neumann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **37**, 1902, p. 115 (vereinfachte Fe-Bestimmung). — Alb. Neumann & Arth. Mayer, ebenda Bd. **37**, 1902, p. 143 (Fe-Menge des Menschenharnes). — Alfr. Stender, Untersuchungen über die Unkrautvertilgung durch Düngesalze. Diss. Rostock 1902 (Eisenvitriol wirkt unkrautvertilgend; mit Abb.). — J. Hofbauer, Z. f. physiol. Ch. Bd. **40**, 1903, p. 240 (Uebergang des Fe von der Mutter zum Kind). — S. Tartakowsky, Pflüg. Arch. Bd. **100**, 1903, p. 586 u. Bd. **101**, 1904, p. 423 (die Resorption des Fe soll im ganzen Magendarmkanal stattfinden; das in Ausscheidung begriffene Eisen soll mikrochemisch nicht nachweisbar sein). — E. Neumann, Virch. Arch. Bd. **177**, 1904, p. 401 (Hämatoidin und Hämosiderin entstehen nie beide gleichzeitig und am gleichen Orte aus Blutfarbstoff). — R. Kretz, Med. Woche 1904, Nr. 42, p. 351 (Lebercirrhose). — Bornträger, Allgem. Chem.-Ztg. 1904, Nr. 37. — Kunz-Krause, Pharm. Centralh. 1904, Nr. 40. — A. Dumansky, Chem.-Ztg. 1904, p. 992 (kolloidales Eisenhydroxyd). — Schade, Die elektrokatalytische Kraft der Metalle, eine neugewonnene experimentelle Grundlage für die Erklärung der Quecksilber-, Silber- und Eisentherapie. Leipzig 1904. — Vannini, Virch. Arch. Bd. **176**, 1904, H. 3 (Stoffwechsel bei Chlorose). — Rosin, B. kl. W. 1904, Nr. 40, p. 1062 (Therapie der Chlorose).

VI. Irritierende organische Stoffe, welche weder als ätzende Säuren noch als ätzende Basen noch als ätzende Salze aufgefasst werden können.

Während bei den bisher besprochenen fünf Gruppen sich die Wirkung wenn nicht ganz so doch wenigstens zum Teil auf chemischem Wege erklären liess, fehlt bei der hier folgenden sehr zahlreichen Gruppe die chemische Erklärung der oft enorm starken Wirkung bis jetzt völlig. Um die Gruppe nicht grösser zu machen als sie so wie so schon ist, werde ich alle Stoffe, welche nicht primäre Reizgifte, sondern Blutgifte sind, sowie solche, bei denen die Reizwirkungen viel unwichtiger sind als z. B. die Herzwirkungen, hier nicht mit aufzählen, sondern mich auf solche Gifte beschränken, von denen entweder nur eine lokal reizende Wirkung bekannt ist, oder bei denen doch die lokale Reizwirkung auf irgend ein Organ besonders hervortritt gegenüber sonstigen Wirkungen. In früheren Jahrzehnten pflegte man die meisten dieser Stoffe unter dem Namen Acria zusammenzufassen. Einige Stoffe, welche in grossen Dosen unzweifelhaft lokal irritierend wirken, bei denen aber nach Gebrauch kleiner Dosen Wirkungen wichtiger Art auf

das Nervensystem mehr auffallen, wie Kolchicin, Veratrin, Akonitin, Helleborein etc., werden wir ebenfalls erst später genauer besprechen und im vorliegenden Kapitel nur beiläufig oder gar nicht erwähnen. Um eine Gruppierung zu ermöglichen, teilen wir die zahlreichen hierher gehörigen Stoffe zunächst in vier Unterabteilungen ein, und zwar in tierische, in pflanzliche, in künstlich hergestellte Stoffe und in mikrobische Stoffwechselprodukte.

A. Tierische reizende Gifte.

Von zusammenfassenden Werken über Gifttiere nenne ich Brandt & Ratzeburg[1]), H. Quénot[2]), O. v. Linstow[3]), Mingazzini[4]), H. Beauregard[5]) und O. v. Fürth[6]), sowie die Zusammenstellung von Th. Husemann[7]). Wenn ich gegen die natürliche Ordnung der Tiere die Kanthariden zuerst bespreche, geschieht dies, weil am Gifte dieser Tiere sich die lokale Giftwirkung fast so stark ausspricht wie bei den Aetzmitteln.

1. Kantharidin.

Vork. Die sogen. Spanische Fliege, Lytta vesicatoria L., früher Cantharis genannt, ist weder eine Fliege noch stammt sie aus Spanien. Sie ist vielmehr ein Käfer von 12—20 mm Länge und schön grüner Farbe. Er ist namentlich in Südrussland, aber auch im Süden Deutschlands häufig und wird im Sommer (Juni) an Eschen, Flieder, Gaisblatt, Rainweide, Ahorn, Pappeln und Lärchen gefunden. Nicht selten finden sich an einem einzigen kleinen Busche so viele Exemplare, dass deren unangenehmer Geruch auf grosse Entfernung hin wahrnehmbar wird. Ganz junge Exemplare des Käfers mit unentwickelten Geschlechtsteilen sind nur wenig giftig, da das die Giftigkeit bedingende Prinzip sich ausser im Blute namentlich in den Geschlechtsteilen und deren Anhängen reichlich findet. Aber selbst die Eier sind nicht ganz ungiftig. Das giftige Prinzip ist das Kantharidin $2(C_5H_6O_2)$, welches in Wasser nur äusserst schwer (1 : 30000 kalt, 1 : 15000 heiss), leicht dagegen in Alkohol, Aether, Essigäther, Chloroform, Terpentinöl sowie in fetten Oelen löslich ist. In chemischer Hinsicht gilt es meist als das Anhydrid der Kantharidinsäure, welche nach Spiegel eine hydroaromatische Substanz, und zwar eine α-Ketondikarbonsäure ist.

---

[1]) Medizinische Zoologie. Mit Atlas. Berlin 1829—1833.

[2]) Des animaux vénimeux de la France, ou recherches sur la structure et le mécanisme de leur organes vulnérants, les propriétés physiques et chimiques de leur vénins et sur les moyens progrès à remédier aux accidents qu'ils déterminent. Strasbourg 1835, avec 1 pl.

[3]) Die Gifttiere und ihre Wirkung auf den Menschen. Ein Handbuch für Mediziner. Mit 54 Holzschnitten. Berlin 1894.

[4]) Trattato di zoologia medica. Roma 1898, mit 201 Abb.

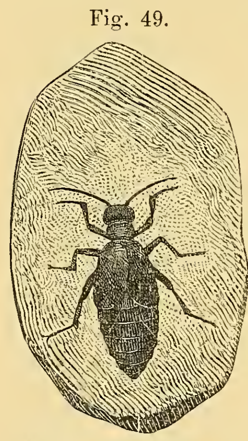
[5]) Matière médicale zoologique; histoire des drogues d'origine animale. Revisé par Coutière avec préface de M. d'Arsonvall. Paris 1901. Mit farbigen Tafeln u. Textfiguren.

[6]) Vergleichende chemische Physiologie der niederen Tiere. Jena 1903.

[7]) Eulenburgs Realenc. III. Aufl. Bd. 24, 1900, p. 258.

Das ebenso giftige Kaliumsalz hat O. Liebreich 1904 von neuem in den Arzneischatz als Schwindsuchtsmittel eingeführt. Nach H. Meyer ist das Kantharidin kein Anhydrid und keine Dikarbonsäure, sondern das β-Lakton einer Monokarbonsäure. Goldschmidt will jedoch die Spiegelsche Formel auf synthetischem Wege bestätigt haben. Die Menge des Giftes in den getrockneten, in allen Ländern offizinellen Käfern beträgt 0,4—0,5%; die frischen Tiere enthalten etwas weniger als die Hälfte. Neben dem Kantharidin enthalten die spanischen Fliegen noch ein charakteristisch riechendes flüchtiges Oel, sowie 12% eines butterartigen Fettes. Ueber die Wirkungen dieser beiden Substanzen fehlen neuere Versuche. Nach Radecki (unter Dragendorff) soll das flüchtige Oel ebenfalls lokal reizende Wirkungen besitzen; bei der Darstellung desselben gelangen jedoch leicht kleine Mengen des schon mit Wasser- und Alkoholdämpfen teilweise flüchtigen Kantharidins mit ins Destillat und machen das Oel aktiver, als es an sich ist. Natürlich enthalten auch noch andere Spezies von Lytta Kantharidin, von denen z. B. Lytta violacea Brdt. und Lytta Gigas Fabr. in Ostindien, Lytta adspersa in Argentinien, Lytta vittata Fabr., L. atrata Fabr. und L. cinerea Fabr. in Nordamerika heimisch und zum Teil im Gebrauch sind und bis 25% Kantharidin enthalten. Die Lytta vittata ist unter dem Namen Kartoffelfliege bekannt. Von anderen Gattungen mit unzweifelhaftem Kantharidingehalt nenne ich den in Deutschland in 12 Arten heimischen Maiwurm, von welchem die Spezies Meloë proscarabaeus L. (siehe Fig. 49), Meloë violaceus Marsh und Meloë majalis L. (Oelmutter) in Europa und speziell in Deutschland die bekanntesten sind; in Nordamerika vertritt Meloë angusticollis Say deren Stelle. Im Handel sind ferner verschiedene kantharidinreiche Spezies von Mylabris zu haben, von denen Mylabris Cichorii Fabr. und M. variegata nach Schauenstein die Kanthariden der alten Griechen und Römer gewesen sein sollen. Mylabris Cichorii, M. conspicua und M. Sidae Fabr. sind in China häufig, Mylabris colligata Rdtb. und M. maculata Oliv. dienen in Persien als Kanthariden; vom russischen Volke wird neben der echten Lytta auch Mylabris duodecimpunctata als Vesicans gebraucht. Unter dem Namen Kapfliegen kommen Mylabris bifasciata und M. lunaris in den Handel, von denen die erstere nach Braithwaite 1,02% Kantharidin enthält. Von anderen Gattungen sei noch Lydus trimaculatus Fischer genannt, die in Ungarn, Italien und Südrussland vorkommt. Zehn andere Gattungen, welche dasselbe Gift führen, übergehen wir. Nach einer sehr interessanten Untersuchung von Fabre findet sich im Harn sämtlicher daraufhin untersuchten Insekten, also z. B. der Prozessionsraupen, eine Substanz, welche ihren Wirkungen und vielleicht auch ihrer chemischen Zusammensetzung nach dem Kantharidin nahe steht oder sogar mit ihm identisch ist. Ich kann dies, was Schmetterlingsraupen anlangt, keineswegs für alle zugeben,

Fig. 49.



Meloë proscarabaeus.

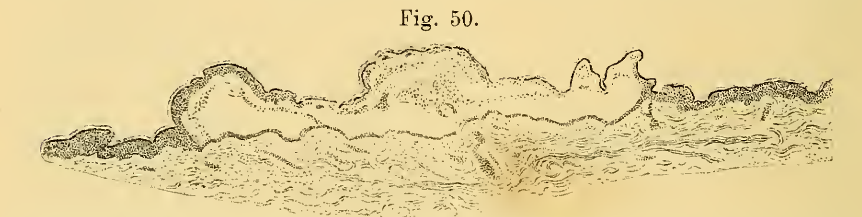
da ich einige Raupen ganz ungiftig und in der Kohlweisslingsraupe zwar ein Gift, aber ein andersartiges fand.

Aet. und **Stat.** Die in Rede stehende Gruppe von Käfern, und von den bei uns einheimischen namentlich die Oelmutter, besitzen die Fähigkeit, wenn sie berührt werden, aus sich öffnenden Lücken der Hautdecken und namentlich aus dem Tibia-Femoralgelenke Blut austreten zu lassen, welches, wie schon gesagt wurde, durch Kantharidingehalt giftig wirkt. Weiter ist es vorgekommen, dass Vieh Blätter frass, an welchen viele Kanthariden sassen. Wurden nun die schwer erkrankenden Tiere rasch der Notschlachtung unterzogen und deren Fleisch verkauft, so kam es zu Erkrankungen der Käufer. Dem Bericht eines Militärarztes in Algier zufolge erkrankten dort einmal eine grössere Anzahl Soldaten, welche Froschschenkel gegessen hatten. Diese stammten von Fröschen, welche einen der spanischen Fliege nahe verwandten Käfer in grosser Menge gefressen hatten und dadurch giftig geworden waren. Dass die Stösser in Apotheken und die Arbeiter in chemischen Fabriken, falls sie mit den Kanthariden nicht sehr vorsichtig umgehen, erkranken, ist leicht verständlich. Zum Zweck der Befreiung vom Militärdienst sind in Frankreich und namentlich in Russland nicht selten auch Präparate der spanischen Fliege benutzt worden. So beschrieb Perrin Simulation von Diphtherie bei Soldaten, hervorgerufen durch Einblasen von Kantharidenpulver. Die sonstigen vorgekommenen Vergiftungen waren teils Selbstmord, Giftmord, Pfuscherkuren, Medizinalvergiftungen, teils beruhten sie auf Zufall und Verwechslungen. Tardieu konnte aus 12 Jahren 23 und Brunet für wenige Jahre 20 forensische Fälle zusammenstellen. In neuester Zeit sind Medizinalvergiftungen durch Subkutaninjektion von kantharidinsaurem Kali vorgekommen. Nicht allzu selten sind auch durch zu ausgedehnte äussere Anwendung Kantharidinvergiftungen selbst mit tödlichem Ausgang zu stande gekommen. Beim Volke stehen endlich innerlich zu nehmende kantharidinhaltige Gemische als Mittel gegen Wasserscheu, als sexuelles Stimulans (Lustpulver der Viehärzte) und als Diuretikum in hohem Ansehen. — Für Vögel sowie für Igel ist die span. Fliege sehr wenig giftig; aber das Fleisch dieser Tiere ist dann für andere Tierarten und den Menschen giftig.

Wirk. Das K. wirkt heftig lokal entzündend auf die Applikationsstelle (Darmkanal, äussere Haut), entfernt entzündend dann auf die Harnwege und die Genitalorgane, endlich auch reizend auf das Gehirn und Rückenmark. Auf der Haut veranlasst das Mittel die bekannten Vesikatorblasen, über deren Genese Kulisch histologische Untersuchungen gemacht hat. Unsere Fig. 50, welche der Abhandlung dieses Forschers entnommen ist, zeigt einen Schnitt durch eine Blase der menschlichen Haut bei schwacher Vergrösserung. Dieselbe erscheint hier unilokulär, ist jedoch oft multilokulär. Im Inhalt findet sich neben Fibrin, Chromatinresten und Zelldetritus viel klares Serum, in welchem auffallenderweise Leukocyten nur sehr spärlich, wohl aber einzelne eosinophile Zellen vertreten sind. Dagegen tritt im ganzen übrigen Körper eine auffallende Leukocytose ein, welche neuerdings bei der therapeutischen Verwendung der spanischen Fliegen sehr in den Vordergrund gerückt wird. Für die Wirkung auf die Geschlechtssphäre

dient als klassisches Beispiel das Experiment des berüchtigten Marquis de Sade. Dieser verteilte an sämtliche Puellae eines Bordells in Marseille Kantharidinschokoladeplätzchen und erzielte dadurch an Wahnsinn grenzende Aufregungserscheinungen der Mädchen. Eine derselben stürzte sich in der Aufregung zum Fenster hinaus, zwei andere starben an akuter Nierenentzündung; die übrigen erholten sich von der recht schmerzhaften Erkrankung. Auch durch die Beobachtung der Veterinäre, welche die Kantharidentinktur geradezu als brunstanregendes Mittel bei Haustieren verwenden, ist die Wirkung auf die Geschlechtssphäre sicher gestellt. Sie wird dadurch verständlich, dass das Gift unverändert durch die Harnorgane ausgeschieden wird und daher auf die der Geschlechtserregung zugängigen Teile dieses Traktus, soweit sie vom Harn bespült werden, reizend einwirkt. Die dabei auftretenden Erektionen sind aber sehr schmerzhaft und treten beim Menschen (im Gegensatz zu manchen Haustieren) überhaupt erst in einem Stadium ein, wo die Niere bereits lebensgefährlich erkrankt ist. Die Kantharidinnephritis betrifft stets erst die Glomeruli und dann die gewundenen Kanäle. In den Kapseln der Glomeruli kommt es zu einem

Fig. 50.



Blase der menschlichen Haut, hervorgerufen durch Auftragen von Kantharidin in Chloroform gelöst.

massenhaften eiweisshaltigen Exsudat und Auswanderung weisser Blutkörperchen, so dass der Gefässknäuel davon ganz komprimiert werden kann. Im Gegensatz dazu ist in den Vesikatorblasen die Menge der Leukocyten, wie wir sahen, eine auffallend spärliche. Dazu stimmt, dass auch Leber bei Einführung von Kantharidin in die vordere Augenkammer hier nur eine serös-fibrinöse Entzündung mit äusserst geringer Beteiligung der Leukocyten entstehen sah. Man möchte glauben, dass da, wo das K. konzentriert einwirkt, die Vitalität der Leukocyten gelähmt wird, während das Mittel bei grosser Verdünnung leukotaktisch wirkt. Ein Gramm Kantharidin ist nach Ellinger die krankmachende Dosis für 350 000 kg Mensch oder für 20 000 kg Kaninchen oder für höchstens 35 kg Igel. Dieselbe Menge wirkt letal für 20 000 kg Mensch oder 500 kg Kaninchen und 7 kg Igel.

Die Resorption des Kantharidin erfolgt, trotzdem es in Wasser nur 1 : 8000 löslich ist, sowohl vom Magen als von der unverletzten Haut aus; von letzterer natürlich erst, nachdem es hier Entzündung und Blasenbildung erzeugt hat.

Sympt. Wolffberg sah bei einem Arbeiter, welcher spanische Fliegen pulverisierte und siebte, nach 3 Stunden heftige Augenschmerzen, Chemosis, Epitheldefekte der Kornea und Blasenbildung am unteren

Lidrande. Nach innerlicher Darreichung von 0,05 g Kantharidin sah Frommherz bei einem Patienten Schmerzen und Blasenbildung auf der Zunge, Schluckbeschwerden, Leibschmerzen in der Magengegend, Schmerzen auch in der Blase und in der Harnröhre, ferner Blutharnen, Cylindrurie, Leukocyturie, Glukosurie auftreten. Die Leukocytose des Blutes stieg 20 Stunden lang an, um dann wieder zu fallen. Von älteren Autoren ist mehrfach angegeben worden, dass die Schluckbeschwerden denen bei Lyssa ähnlich werden können. Gerade darauf baute man jahrhundertelang die Behandlung der wirklichen Lyssa mit Präparaten der spanischen Fliegen in stark toxischen Dosen. Schon bei ganz kleinen Dosen flüssiger Präparate ist langdauernder Speichelfluss regelmässige Folge. Bei grösseren kann es auch zu Anschwellung der Submaxillardrüsen, heftigem Durst, aber Erbrechen nach jedem Schluck Flüssigkeit, zu blutigen, spezifisch riechenden Durchfällen und zu Schmerz in der Nierengegend kommen. Dass Priapismus wirklich vorkommt, wird z. B. von Pisenti bezeugt. Bei weiblichen Personen tritt statt dessen Nymphomanie ein. Gangränöswerden der Eichel, welches ältere Autoren angeben, ist neuerdings nicht mehr beobachtet worden, wohl aber Gangrän der Haut unter Einwirkung starker Vesikatore. Von Symptomen, welche auf Beteiligung des Gehirns und Rückenmarks schliessen lassen, nenne ich, abgesehen von den oben erwähnten psychischen, nach älteren Autoren noch Kopfschmerz, Schwindel, Benommenheit, Koma, Konvulsionen, Tetanus. Auch bei Hunden sind Konvulsionen sub finem die Regel (Forsten).

Verl. In leichteren Fällen von innerlicher Vergiftung verlieren sich die gastroenteritischen Erscheinungen und bei Applikation grosser Blasenpflaster die nie ganz fehlende Reizung der Harnorgane bald wieder; in schweren erfolgt unter bedeutendem Sinken des Pulses, kalten Schweissen und allgemeiner Paralyse der Tod nur manchmal rasch, meist erst in 1—5 Tagen; aber auch in günstigen Fällen ist die Genesung eine langsame; besonders bleiben oft lange Zeit Verdauungsstörungen, Beschwerden beim Schlucken und beim Harnlassen zurück. Eine völlige Restitution der Nieren dürfte nicht immer vorkommen. Bei Erkrankung der Augen durch Kantharidinstaub kommt es bei nicht sofortiger Hilfeleistung zu Leukombildung und zu störenden Narben. — Die Ausscheidung als kantharidinsaures Salz im Harn beginnt sehr bald; ausserdem findet aber auch eine Ausscheidung durch die Darmdrüsen statt und reizt dadurch den Darm, selbst wenn das Gift nicht per os eingeführt worden war, sekundär.

Die **let. Dos.** beträgt 1,5 g Kantharidenpulver (frisches), 30 g der Tinktur und 15 g des Pflasters. Vom Kantharidin sind schon 10 mg äusserst giftig.

Ther. Bei Kantharidenophthalmie sorgfältiges Auswaschen und dann antiphlogistische Behandlung der Augen. Bei Vergiftung durch Pflaster ist ebenfalls auf die Entfernung desselben die grösste Sorgfalt zu verwenden. Alsdann sind Zinkpasten oder Kühlsalben aufzulegen. Die innerliche Vergiftung erfordert zunächst energische Anwendung von Brechmitteln oder der Magenpumpe zur Entfernung des Giftes; sodann sind gegen die Reizung des Darmkanals und der

Harnwege in leichteren Fällen schleimige Mittel (Mixtura gummosa, Leinsamendekokt, Eiweisswasser), in schwereren Schröpfköpfe auf die Nierengegend, warme Sitzbäder, Injektionen lauwarmen Wassers in die Blase und Opiate anzuwenden. Der früher in grossem Ruf stehende Kampfer, meist als Emulsion gereicht, dürfte doch wohl die bestehende Irritation eher steigern; bedenklich sind auch ölige Mittel, welche das Kantharidin leicht lösen und so seine Resorption befördern. Dass sie trotzdem schon von Forsten und von Orfila warm empfohlen sind, ist mir wohl bekannt. Die Gehirnzufälle erfordern symptomatische Behandlung; gegen schmerzhaften Priapismus schlägt Husemann Chloroforminhalationen vor.

Die **Progn.** ist mindestens quoad valetudinem schlecht, da ein chronisches Nierenleiden zurückbleiben kann, welches bei leichten Anlässen exacerbiert.

Die **Sekt.** zeigt lebhafte Entzündung und spezifischen Geruch des Magens und Darmkanals, besonders auch des Dickdarms, ferner Ekchymosen und Exsudation, selbst brandige Stellen in der Magen- und Darmschleimhaut. Wurde Kantharidenpulver eingenommen, so finden sich oft im ganzen Darm zwischen den Falten der Schleimhaut die goldglänzenden oder grünen Partikelchen der Flügeldecken; ferner beobachtet man akute parenchymatöse, makroskopisch scharlachähnliche Entzündung der Nieren und zwar Glomerulonephritis, Rötung und Ekchymosen der Ureteren und der Schleimhaut der stark kontrahierten Blase. Auch entzündliche Reizung der Blasenschleimhaut ist nicht selten beobachtet worden. Die Hände des sezierenden Arztes können sich bei der Sektion röten und zu schmerzen anfangen. Histologische Studien über die feineren Veränderungen der Kantharidinniere an Kaninchen hat schon vor 20 Jahren Ida Eliaschoff angestellt. Dieselben ergaben, dass die Glomeruli schon 30 Minuten nach Injektion von 10 mg Gift erkranken. Das in den Kapselraum sich ergiessende Exsudat gerinnt beim Kochen. Von der die Scharlachniere charakterisierenden Zellvermehrung durch Wucherung der Wandzellen der Kapsel ist keine Rede. In den Sammelröhren des Markes, in den Rindenkanälen und in den aufsteigenden Schleifenkanälen zerfallen die Epithelien teilweise und lösen sich los. Die spezifische entzündungserregende Wirkung auf die Glomeruli wird auch von Lindemann, Cornil, Guarnieri & Agostinelli, Burmeister und anderen angegeben. Auch subkapsuläre Blutergüsse kommen vor, wie z. B. Lhôte & Vibert, Coyne & Cavalié betonen. An den Gefässen ist aber ausser Hyperämie nichts wahrnehmbar. Die Epithelzellen der Tubuli contorti wurden von den letztgenannten Autoren geschwollen und körnig degeneriert, zum Teil auch in hyaline Kugeln umgewandelt gefunden. Taylor fand bei 24 Katzen, welche er mit kantharidinsaurem Natrium vergiftet hatte, fettige Degeneration der Leber und Nieren im Sinne der Mikroskopie; Rosenfeld fand dagegen bei chemischer Prüfung, dass die Kantharidinniere an Fettgehalt nicht zu-, sondern abnimmt. Im Gehirn sollen sich schwere Veränderungen der Ganglienzellen finden, welche weiterer Untersuchung dringend bedürfen.

Der **Nachw.** der Kanthariden ist, wenn sie in Pulverform genommen worden sind, abgesehen vom Geruch, leicht durch Aufsuchung der glänzenden Teilchen der

Flügeldecken im Erbrochenen, im Magen- und Darminhalt zu führen. Dieselben faulen sehr schwer und können daher noch viele Tage post mortem nachgewiesen werden. Der Darm wird zu diesem Zwecke, falls sein Inhalt nicht schon genügende Sicherheit gab, aufgeblasen, getrocknet und dann mit der Lupe untersucht. Wurde Tinctura Cantharidum genommen, so kann zwar der spezifische Geruch auf die richtige Fährte leiten, aber nur die chemische Auffindung des Kantharidins beweisend sein. Zu diesem Zweck wird der Darminhalt eingedunstet, mit schwefelsaurem Alkohol wiederholt ausgekocht, der Auszug filtriert und unter Wasserzusatz der Alkohol verdunstet. Die alkoholfreie Flüssigkeit wird nun durch Ausschütteln mit Chloroform des Giftes entledigt. Gewonnenes Kantharidin kann man aus Ameisensäure umkrystallisieren, wobei es sehr charakteristische, mit dem Polarisationsmikroskop gut erkennbare doppelbrechende Krystalle liefert, dann in Oel lösen und zum physiologischen Versuch benutzen, der nach Dragendorff noch mit 0,1 mg positiv ausfällt (es entsteht eine Blase auf der Haut). Hat man viel von der Substanz, so kann man charakteristische Metallniederschläge erzeugen, über welche man bei Dragendorff nähere Angaben findet. Falls viel gegeben worden war, so gelingt auch der Nachweis des Giftes im Harn. Das Fleisch von mit Kanthariden gefütterten Hühnern oder Fröschen wirkt auf Katzen wie Kantharidin. Der Nachweis im Blut vergifteter Menschen soll ebenfalls gelungen sein. Bei der Abscheidung des Kantharidins aus den Käfern bedarf dasselbe noch einer Reinigung mittels Schwefelkohlenstoff, welcher das beigemischte Fett entfernt. Nach Eboli giebt das Kantharidin beim vorsichtigen Erhitzen mit etwas Kaliumchromat und konz. Schwefelsäure Grünfärbung. Natürlich müssen alle reduzierenden Verunreinigungen vorher entfernt worden sein. Ich selbst habe bei der Abscheidung aus Käfern diese meist mit Aceton extrahiert und bekam dabei bessere Ausbeute als nach anderen Methoden. Die Kantharidinkrystalle sind meist rhombisch; sie schmelzen bei 218° C. Nicht unerwähnt darf bleiben, dass unser Gift sich mit Wasserdämpfen und mit Chloroformdämpfen bei unvorsichtigem Verfahren so merkbar verflüchtigt, dass im Laboratorium beschäftigte Personen entzündete Schleimhäute bekommen können. Weiter ist wichtig zu wissen, dass sich Kantharidin in konz. Schwefelsäure ohne Zersetzung löst und auf Wasserzusatz sich unverändert wieder abscheidet. — Die Asche der Kanthariden enthält Kupfer (Dieterich).

Lit. Die ganze zoologische Litteratur findet sich zusammengestellt bei v. Fürth; ich verzichte daher auf deren Aufzählung. — Dam. Schroff, Z. der Ges. d. Aerzte zu Wien, Jg. **11**, 1855, p. 480. — Derselbe, Pharmakologie. Wien 1856. — Derselbe, Oesterr. Z. f. prakt. Tierhk. Jg. 1861. — C. Wernher, Unters. über den Einfl. des Kantharidins auf den tier. Organismus. Diss. Giessen 1860. — Buhl, Zeitschr. f. rat. Med. Bd. 8, 1856, p. 32. — Pucczniewsky, De venenis praesertim cantharidino etc. post intoxicationes in sanguine reperiendis. Diss.-Inaug. Dorpat 1858. — C. Blum, Beiträge zur Kenntnis des Kantharidins. Mag.-Diss. Dorpat 1865; Z. f. Ch. 1865, p. 675; Vj. f. prakt. Pharm. **15**, p. 361; Pharm. Z. f. Russl. **4**, 1866, p. 160. — Radecki, Die Kantharidinvergiftung. Inaug.-Diss. Dorpat 1866. — Masing, Die Salze des Kantharidins mit unorg. Basen. Mag.-Diss. Dorpat 1866. — Masing & Dragendorff, Z. f. Ch. 1867, p. 464 u. 1868, p. 308; Pharm. Z. f. Russl. 1867, p. 143 u. 680. — Renard, Das wirksame Prinzip im wässerigen Destillate der Kanthariden. Inaug.-Diss. Dorpat 1871. — Dragendorff, Pharm. Zeitschr. f. Russl. Bd. **3**, p. 165 und Bd. **6**, p. 1 u. 143. — Galippe, Sur l'empois. par la poudre des cantharides. Paris 1876. — Schachowa, Untersuchungen über die Nieren. Bern 1877. — Nussbaum, Pflüg. Arch. Bd. **16**, 1878, p. 139. — H. Ribbert, Med. Cbl. 1879, Nr. 47. — Cornil, Compt. rend. **90**, 1880, p. 536. — Ida Eliaschoff, Virch. Arch. Bd. **94**, 1883, p. 323. — E. Dietrich, Z. f. anal. Ch. Bd. **25**, 1886, p. 251. — Gust. Pisenti, Ann. di Chim. e di Farm. 1886, Gennajo, p. 13. — Nagelvoort, Americ. Journ. of Pharm. **63**, 1891, p. 12 (Darstellung). — T. Gigli, Ann. di Chim. e di Farm. **15**, 1892, p. 360. — Lublinski, Ther. Mh. 1891, p. 230. — B. Fränkel, ebenda p. 253. — Max Kahn, ebenda 1892, p. 235. — Demme, ebenda p. 112. — S. Spiegel, Chem. Ber. Jg. **25**, 1892, p. 1468 u. 2956; Jg. **26**, 1893, p. 140. — Perrin, Lyon méd. 1893; Ref. in Virch. Jbt. 1893, I, p. 509. — H. Meyer, Wien. Ak. Sitz.-Ber., Math.-Nat. Klasse 1897, IIb, p. 389 und 1898, IIb, p. 737; Wiener Mh. f. Ch. **18**, 1897 u. **19**, 1898. — A. Horvath, D. m. W. 1898, Nr. 22, p. 342 (Immunität der Igel). — L. Lewin, ebenda p. 373. — E. Harnack, ebenda p. 745. — P. Richter, D. m. W. 1899, Nr. 51, p. 841 (Glukosurie). —

Frommherz, Vereinsbeil. d. D. m. W. 1900, Nr. 3, p. 20. — Wolffberg, W. f. Ther. u. Hyg. des Auges Jg. 4, 1900, p. 8. — A. E. Taylor, Pflüg. Arch. Bd. 81, 1900, p. 131. — G. Rosenfeld, Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1900, p. 235 u. 1901, p. 522. — L. Lewin, D. m. W. 1901, Nr. 12, p. 184 (Immunität). — Ellinger, M. m. W. 1901, p. 38; Arch. exp. P. Bd. 45, 1901, p. 89 (Immunität). — K. Dieterich, Chem. Cbl. 1902, II, p. 954 (Wertbestimmung der Kanth.). — Carrien, B. kl. W., Litt. Ausz. 1902, p. 41 (Kanth.-Pflaster macht allgemeine Leukocytose). — J. Sussnitzki, Das Verhalten der Hühner gegen Kantharidin. Diss. Königsberg 1903. — Heinr. Többen, Die Schrift des Dr. R. Forsten über die Kanthariden. Ein Beitrag zur Gesch. der Toxikologie im 18. Jahrhundert. Halle 1903. — A. Rosenthal, D. Arch. f. kl. M. Bd. 78, 1903, p. 94 (in Leber u. Niere keine Fettzunahme). — Germani, Inn. Cbl. 1903, p. 142 (eósinophile Zellen in den Vesikatorblasen). — P. Kley, Rec. trav. chim. Pays-Bas 22, 1903, p. 367 (Nachw. vieler Gifte mit dem Polarisationsmikroskope). — Adalb. Panchaud, Schweiz. W. f. Pharm. 42, 1904, p. 128 (H_2SO_4 ist viel besser als ClH zum Freimachen des Kantharidins). — Coyne & Cavalié, Compt. rend. soc. biol. 1904, p. 44. — Fichera & Scaffidi, Virch. Arch. Bd. 177, 1904, p. 63 (zur Histologie der Glomeruli). — Carl Goldschmidt, Chem.-Ztg. 1904, p. 810 (Synthese des Kantharidins).

Abb. Neisser, Stereosk. med. Atlas, erste Lieferung, Bild Nr. 3: artefiziell durch Kantharidin hervorgerufene Blasenbildung (simulierter Pemphigus). — Kulisch, schon oben citiert.

Anhang. Ausser den kantharidinhaltigen haben auch noch andere Hexapoden die Fähigkeit, schädliche und zwar meist lokal reizende Stoffe zu produzieren. Wir besprechen hier die folgenden.

1. **Kantharidinfreie Giftkäfer.** Ausser der eben besprochenen Gruppe der Vesikantien haben noch einige Gruppen der Koleopteren die Fähigkeit, einen reizenden Saft bei Berührung von sich zu geben. Er scheint auch bei diesen zum Teil durch präformierte Spalten der Gelenkhäute auszutreten und aus Blut zu bestehen, welches durch starke Kontraktion des Abdomens und der Flexoren der Tibien willkürlich zum Austritt gebracht wird (v. Fürth). Hierher gehören namentlich die Chrysomeliden und die Coccinelliden. Von den Chrysomeliden nenne ich Megalopus, Galeruca und Timarcha. Das Blut der Timarchen ist geruchlos, besitzt aber einen nachhaltigen adstringierenden Geschmack und ist nach De Bono so giftig, dass es nicht nur Frösche, sondern auch Meerschweinchen und Hunde schnell durch Herzstillstand tötet. Von den Coccinelliden nenne ich die Gattungen Coccinella, Halyzia, Anatis, Chilocorus, Adalia und Eriopis. Diese Käfer, sowie deren Larven enthalten einen stinkenden Stoff, über dessen Giftigkeit allerdings keine Versuche vorliegen. Von Arten nenne ich wenigstens Coccinella septempunctata L., das Marienwürmchen. Die den Coccinelliden nahestehende Gruppe der Chrysomeliden oder Blattkäfer und ihre Larven liefern ebenfalls aus dem Blute eine zur Verteidigung benutzte teils stark riechende, teils geradezu stinkende Flüssigkeit. Ich nenne Chrysomela Populi L., bei welcher der Geruch nach Pelouze auf Salicylaldehyd beruht, und Chrysomela Tremulae L., sowie den berüchtigten Koloradokäfer, Doryphora decem lineata Laq. Nach Porter scheinen auch gewisse Carabiden einen Saft zur Verteidigung von sich geben zu können. Carabus niger L., der schwarze Laufkäfer, und Carabus auratus L., der goldige Laufkäfer, sondern angeblich aus ihren Abdominaldrüsen eine nach Buttersäure riechende Flüssigkeit von saurer Reaktion ab. Wird diese mit Alkohol

und konz. Schwefelsäure gemischt, so nimmt sie nach Pelouze den ananasartigen Geruch des Buttersäureäthylesters an. Andere Laufkäfer speien nach Lungershausen, wenn sie angegriffen werden, ihren nach ranziger Butter riechenden Mageninhalt dem Feinde entgegen. Der auch zu den Laufkäfern gehörige Bombardierkäfer, Brachinus crepitans K. und Brachinus explodens, schleudert seinen Verfolgern „blauen Dunst“, d. h. eine aus dem After gespritzte fein verteilte Flüssigkeit entgegen, welche reizend wirkt. Die verdampfende Substanz stammt aus zwei drüsigen Bläschen mit transparenten Wänden, deren Ausführungsgänge in den Mastdarm münden. Schneidet man die Membran eines solchen Bläschens an, so kocht die darin enthaltene Flüssigkeit wie Aether auf und verdunstet augenblicklich. Zerdrückt man ein solches Bläschen auf der Zunge, so tritt schmerzhaftes Brennen ein und es entsteht ein gelber Fleck wie nach Betupfen mit Salpetersäure. Selbst auf der Haut erzeugt diese Substanz Brennen und eine braunrote Verfärbung. Der Dampf reagiert stark sauer, riecht nach salpetriger Säure und kondensiert sich an kalten Gegenständen in Form gelber Oeltropfen. Die flüchtige Substanz löst sich in Alkohol; diese alkoholische Lösung besitzt den Geruch des Salpetersäureäthers. In Ammoniak löst sie sich mit bläulichgrüner Farbe (Karsten, Dumeril, Dierx). Karsten hat geradezu die Meinung ausgesprochen, das Sekret zersetze sich an der Luft unter Sauerstoffaufnahme und gehe in Stickoxyd und salpetrige Säure über. Ein in Java vorkommender Käfer Cerapterus quatuormaculatus Westw. soll nach Lomann aus seinen Analdrüsen sogar eine jodhaltige Flüssigkeit spritzen, welche Stärke sofort bläut. Die den Laufkäfern nahestehende Gruppe der Dytisciden oder Schwimmkäfer scheinen aus der Rektaltasche, wenn sie verfolgt werden, vor dem Untertauchen mit grosser Heftigkeit eine braune, nach Schwefelwasserstoff riechende Wolke ausstossen zu können, welche das Wasser undurchsichtig und übel riechend macht. Der in diese Gruppe gehörige Taumelkäfer, Gyrinus natator, wird in Oesterreich als Aphrodisiacum analog der spanischen Fliege benutzt und soll auch wirklich Priapismus hervorrufen. Ob diese Wirkung dem Inhalte der Rektaltasche zukommt, ist nicht bekannt. Soviel über die per anum abgegebenen Verteidigungsgifte der Käfer. Die Larve des zu den Chrysomeliden gehörigen Espenkäfers, Lina tremulae L., hat am Rücken Wärzchen, welche eine bittermandelartig riechende Flüssigkeit absondern, über deren Zusammensetzung wir aber nichts wissen. Der bekannte Moschusbock, Aromia moschata L., verbreitet einen moschusartigen Geruch, von dessen Zusammensetzung wir ebenfalls nichts wissen. Der gemeine Rosenkäfer oder Goldkäfer, Cetonia aurata Fabr., wird in Russland wie die spanische Fliege vom Volke verwendet; dass sein Harn etwas Reizendes, auf der Haut Geschwüre Erregendes enthält, ist durch Fabre dargethan worden. Vielleicht ist es in der That Kantharidin. Die Buschmänner benutzen dem Berichte von H. Schinz zufolge die Larve des Käfers Diamphidia locusta als Pfeilgift. In der That gelang es Böhm & Starke, aus den getrockneten Larven das Gift mit Wasser zu extrahieren und aus diesem Auszuge ein Toxalbumin abzuscheiden. Dieses Gift wirkt auf Blut hämolytisch und auf das Unterhautzellgewebe sowie auf Schleimhäute entzündungserregend.

Lit. v. Fürth, l. c. p. 368 (hier alle weiteren Citate). — H. Schinz, Deutsch-Ostafrika. Forschungsreisen durch die deutschen Schutzgebiete 1884—87. Vergl. Biol. Cbl. **14**, 1894, p. 337. — R. Böhm, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1887, p. 424. — F. Starke, ebenda p. 427.

2. Die zu den **Orthopteren** gehörige Blatta orientalis (Schabe, Tarakane) und die kleinere Blatta germanica (Prussake) enthalten zwar eine lokal reizende und unangenehm riechende Substanz flüchtiger Art (neben dem als Diuretikum wirkenden Antihydropin der russischen Autoren), aber sie können dieselbe nicht zur Verteidigung gebrauchen, sondern höchstens zum Betäuben ganz kleiner Tiere. Dagegen findet sich auf Réunion nach Vinson eine Spezies (Blatta americana), deren Sekret stärker, ja geradezu ätzend wirkt. Es genüge, ein Glas, auf dessen Rand ein solches Tier kurze Zeit herumgekrochen ist, an die Lippen zu bringen, um eine Herpeseruption hervorzurufen. Natürlich bedarf diese Angabe der Bestätigung. Das Sekret des Ohrwurms (Forficula) riecht nach Phenol und Kreosot und ist nicht indifferent (de Varigny). Der in Süddeutschland häufige zu den Lokustiden gehörige Warzenbeisser (Decticus verucivorus L.) sondert eine braune Speichelflüssigkeit ab, welche die Warzen wegätzen soll, und der in der That reizende Eigenschaften zukommen. Von den sonstigen Heuschrecken (Locustidae) gelten noch mehrere beim Volke als giftig. In der That wirken sie manchmal auf den Darm von Säugetieren nach innerlicher Verfütterung reizend. Die reizenden Wirkungen des Harns von Gryllus (Feldgrille) hat Fabre an seiner eigenen Haut nachgewiesen.

3. Unter den Raupen der **Lepidopteren** oder Schmetterlinge giebt es zunächst solche, welche durch ihre Brennhaare, unter denen je eine Giftdrüse liegt, den Menschen verwunden, wie Cnethocampa pinivora (Fichtenspinner), Cnethocampa pithyocampa (Pinienspinner) und Cnethocampa processionea (Eichenspinner). Alle drei bezeichnet man auch wohl als Prozessionsraupen. Aehnlich wirken die Haare des Eichenspinners, Brombeerspinners, Ringelspinners (Gastropacha) und selbst der Bärraupe (Arctia), wenn auch schwächer. Wie schon S. 86 betont wurde, enthält das Gift der Haare neben Ameisensäure noch ein anderes Gift, vielleicht ein dem Harn der Tiere entstammendes kantharidinartiges. Die davon durch Extraktion befreiten Haare sind ungiftig, während die nicht entgifteten furchtbare Entzündung erregen können. Merkwürdig ist, dass der Kuckuck gegen diese Haare so unempfindlich ist, dass solche Raupen seine liebste Nahrung sind, obwohl diese seinen Magen geradezu spicken. — Weiter haben wir unter den Raupen solche zu erwähnen, welche lediglich ein chemisches Gift, aber keine Waffe, dasselbe in die Haut des Angreifers zu bringen, besitzen. Dahin gehört die Raupe des schon S. 86 genannten Schwalbenschwanzes, Harpyia Vinula (Cerura), welche 40%ige Ameisensäure produziert, während der fertige Schmetterling nach Latter umgekehrt Kalilauge von sich geben soll. Dahin gehört auch die Raupe des Weidenbohrers (Cossus ligniperda Fabr.), welch letztere in der Bedrängnis aus dem Maule einen grünlichen Saft (Speichel) von scharfem Geruch und ätzender Wirkung bis auf 2 Fuss Entfernung auswerfen soll. Auf diesem Safte beruht auch wohl die entzündungs-

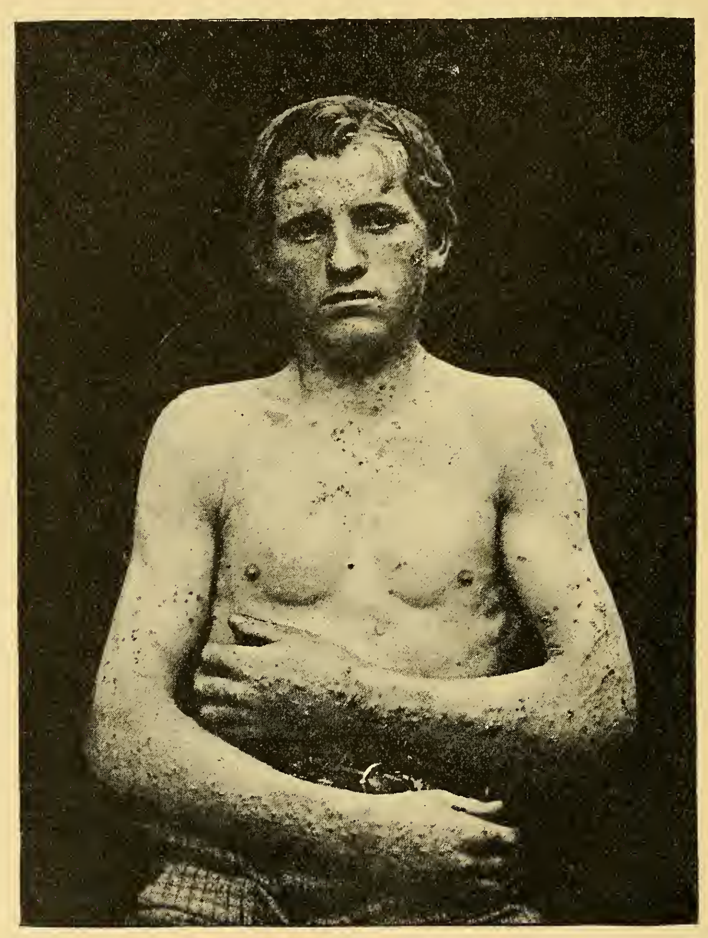
erregende Wirkung dieser Raupe, falls sie aus Versehen von einem Säugetier gefressen wird. Aber selbst die Raupe des für so unschuldig gehaltenen Kohlweisslings (Pieris brassicae L.) erregte schon öfter bei Tieren (Kühen, Pferden, Enten) im Darmkanal heftige Koliken, Brechneigung, Lähmung der Hinterbeine, Salivation, Stomatitis. Bei der Sektion fand sich hämorrhagische Gastroenteritis, Splenitis und Nephritis nach Fröhner. Ich selbst habe nicht nur aus der Raupe, sondern auch aus der Puppe ein nicht mit Kantharidin identisches Gift abscheiden können, über welches ich anderweitig Mitteilung machen werde. Nach Livingstone benutzen die Buschmänner eine kleine Raupe als Pfeilgift. Dass die Seidenraupe (Bombyx mori) ein in das Waschwasser der Seide übergehendes giftiges Exkret von sich giebt, ist den Arbeitern in Seidenfabriken, namentlich den Hasplerinnen, längst bekannt. Dazu stimmt, dass Fabre nachweisen konnte, dass der Harn dieser Raupe (auch ohne Kot) auf die Haut gebracht Dermatitis erzeugt. Dasselbe gilt für die Raupen des Totenkopfs (Acherontia Atropos), Wolfsmilchsschwärmers (Sphinx Euphorbiae), Pfauenauges (Vanessa io) und nach Fabre wohl für alle Lepidopteren.

Lit. Will, Frorieps Notizen, dritte Folge, Bd. 7, 1848, p. 145. — Vinson, Compt. rend. de la soc. biol. [3] 4, 1862, p. 184. — G. Melchiori, Schmidts Jb. Bd. **96**, 1857, p. 224. — C. Keller, Kosmos Jg. 7, Bd. **13**, 1883, p. 302. — Laudon, Virch. Arch. Bd. **125**, 1891, p. 220. — Osw. Latter, London Entom. Soc. 2. Nov. 1892. — H. J. Fabre, Ann. des sciences nat. [8], 6, 1898, p. 253. — K. Kulwetz, Arb. d. zool. Inst. zu Warschau Jg. 1897, p. 49 (über Blatta). — De Varigny, Umschau 5, 1901, Nr. 19, vom 14. Mai. — Vallin, Semaine méd. 1900, Nr. 42. — Ernst Meixner, Beitrag zur Kenntnis der Raupenhaarophthalmie. Diss. Lichtenfels 1901.

4. Die zu den **Hemipteren** s. **Rhynchoten** und zwar zu den Cikaden gehörige Huechis sanguinea wird in China wie die spanische Fliege gebraucht und giebt dort manchmal zu Vergiftungen Anlass. Sie ist von J. Moss, H. Helbing, A. Fumouze und von Arnaud und Brogniart genau untersucht worden; jedoch hat sich niemals Kantharidin darin nachweisen lassen, wohl aber ein scharfes blasenziehendes Oel. Die Blattläuse wie Aphis, Lachnus und Chermes enthalten einen stark reizenden Stoff, welcher nicht nur auf Schleimhäuten, sondern auch auf der äusseren Haut eine wohl charakteristische Entzündung hervorruft. Dieselbe tritt ebenso bei Menschen als bei Pferden und Schweinen auf. Der Tod der Tiere erfolgte manchmal unter Krämpfen. Die Sektion wies hämorrhagische Gastroenteritis nach (Fröhner). — Von den am Menschen schmarotzenden Läusen, Phthirius pubis (Filzlaus) und Pediculus capitis (Kopflaus) kann man ebenfalls mit einiger Wahrscheinlichkeit behaupten, dass sie ein chemisches Gift, und zwar vermutlich ein Ferment, enthalten, welches lokal reizend wirkt. Dasselbe gilt von den ebenfalls zu den Hemipteren gehörigen Bettwanzen (Acanthia lectularia), den Baumwanzen und den Wasserwanzen. Sie stechen wie die Läuse mit einem Rüssel, der gleichzeitig zum Ansaugen dient. Dabei kommen Spuren von Gift (Speichel) in die Wunde, welche infolge davon anschwillt und schmerzt. Durch die Filzläuse oder Morpionen werden während ihrer Wanderung von den Geschlechtsteilen zu den

oberen Körperteilen eigentümliche Flecken, Taches bleues, Maculae coeruleae, erzeugt, welche auf die Entleerung des Speicheldrüsensekretes dieser Tiere in die Haut zurückzuführen sind. Die Folgen des Bettwanzenbisses zeigt Fig. 51. Der den Geruch der Bettwanze bedingende Stoff kann nach Kulwetz benutzt werden, um Insekten ab-

Fig. 51.



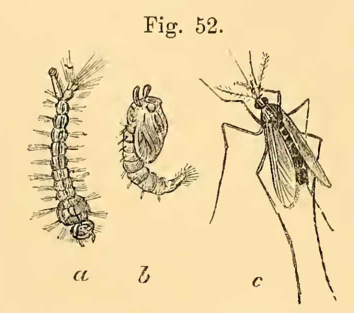
Durch Wanzen erzeugtes Exanthem (nach A. Wolff).

zutöten; er muss also ein flüchtiges Gift enthalten. Von den Wasserwanzen sind Notonecta glauca sowie die sogen. Wasserskorpione (Nepa, Naucoris, Ranatra) ihres oft sehr schmerzhaften und von Anschwellung gefolgten Bisses wegen bekannt. Ueber ein etwa von ihnen produziertes Gift wissen wir aber nichts.

Lit. John Moss, Pharm. Journ. and Trans. 1887, p. 845. — A. Fumouze, Compt. rend. **106**, 1888, p. 607 u. 759. — Fröhner, Tox. — K. Kulwetz, Zoolog. Cbl. 1899, p. 90.

5. Von den **Dipteren** sind es hauptsächlich die Culiciden oder Stechmücken, wie die in Fig. 52 dargestellte gewöhnliche Mücke, Culex pipiens, und einige echte Fliegen, wie Tabanus, die Bremse, welche mit ihrem Stechrüssel sehr schmerzhafte Stiche applizieren. Das dabei eingeimpfte Gift stammt wahrscheinlich aus den Speicheldrüsen; wenigstens fehlt eine besondere Giftdrüse. Bekanntlich soll in dem Baunscheidtschen Lebensweckeröl eigentlich „das Wirksame des Mückenstiches" enthalten sein; in Wahrheit enthält es aber immer ein vegetabilisches Reizmittel und zwar meist Krotonöl. Auf die die Malaria übertragenden Mücken gehen wir hier natürlich nicht ein. Die in der Gegend des eisernen Thores an den Donauufern häufige sogen. Golubacerfliege ist eine Mücke, welche dem Menschen nicht schadet, deren Stich aber das Vieh sicher tötet. — Unter dem Namen Mosquito versteht man in heissen Ländern sehr verschiedene, selbst verschiedenen Familien angehörige Mücken, so dass auch die Wirkungen dieses Bisses verschieden intensiv sind. — Zum Schluss sei bemerkt, dass beliebige an sich ungiftige Insekten und speziell Fliegen, selbst unsere gewöhnliche Stubenfliege, Musca domestica, nicht ausgenommen, giftig werden können, wenn sie sich an einem Kadaver voll von Bakterien oder Leichengiften gesogen haben und sich dann auf Schleimhäute oder Wunden setzen. So hat W. Carzasczewski vier Fälle berichtet, wo Menschen durch die zu den Oestridae gehörige, sonst ungiftige Dasselfliege, Hypoderma bovis, zu Grunde gingen. Diese Dasselfliege ist medizinisch und zoologisch dadurch merkwürdig, dass ihre Larven in Nase, Rachen oder unter der Haut von Säugetieren und zwar speziell von Rindern sich in sogen. Dasselbeulen entwickeln. In Deutschland kommen noch zwei andere Spezies, Hypoderma Actaeon und Hypoderma Diana an Hirschen vor. Die Behandlung besteht in Entfernung der Schmarotzer. Fliegenlarven sollen im menschlichen Darmkanal Enteritis membranacea erzeugen können. Zu den Dipteren werden gewöhnlich auch die Flöhe, Aphaniptera, gestellt, welche im geschlechtsreifen Zustande parasitisch auf Wirbeltieren leben, während die Larven in den Ritzen der Fussböden sich aufhalten. Für den Menschen ist in Europa Pulex irritans zu nennen. In Südamerika und Westafrika bohrt sich das Weibchen des Sandflohs Sarcopsylla penetrans in die menschliche Haut, schwillt dabei erbsengross an und erzeugt lokale heftige Entzündung, meist mit Ausgang in ein Geschwür. Wir müssen auch in den Flöhen ein fermentartiges chemisches Gift annehmen.

Fig. 52.



Culex pipiens in den 3 Stadien ihrer Entwickelung (nach J. Kennel).

Lit. Carzasczewski, Oesterr.-Ungar. Cbl. 1891, Nr. 19, p. 257. — Paltauf, W. kl. W. 1891, Nr. 35. — W. kl. Rundschau 1896, Nr. 33, p. 563. — E. Martini, Insekten als Krankheitsüberträger. Moderne ärztliche Bibliothek, Heft Nr. 11, Berlin 1904.

2. Gift der Akuleaten.

Bei einer grösseren Anzahl von Familien der Hautflügler oder Hymenopteren sind die Weibchen und geschlechtslosen Individuen am Hinterleibe mit einem im Ruhezustande eingezogenen Stachel (Aculeus, davon die Gruppenbezeichnung Akuleaten) versehen, welcher mit einer Giftblase in Verbindung steht, in welche eine wasserhelle, sauer reagierende Flüssigkeit aus zwei im Abdomen gelegenen geschlängelten, blinddarmartigen oder röhrenförmigen Drüsen abgeschieden wird. Der Giftstachel besteht aus mehreren Teilen. Ich nenne zunächst zwei zurückziehbare nadelartige Stechborsten, die in eine feine, mit Zähnen versehene Spitze auslaufen. Die zwei Borsten liegen neben einem rinnenförmigen Gebilde, der sogen. Stachelschiene, und umschliessen mit dieser zusammen einen röhrenartigen Hohlraum. Die Stechborsten und die Stachelschiene werden seitlich von den beiden Stachelscheiden umschlossen. In den röhrenartigen Hohlraum wird Husemann zufolge das Gift durch eine spritzenstempelartige Vorrichtung aspiriert, um beim Einsenken des Stachels in die Stichwunde zu gelangen.

1. Die bekanntesten Insekten dieser Abteilung gehören zur Familie der Bienen, **Apidae**, und Wespen, **Vespidae**. Von ersteren nenne ich die Honigbiene, Apis mellifica L., und die Holzbiene, Xylocopa violacea Fabr., sowie die Hummel, Bombus (z. B. Bombus hortorum L., Bombus lapidarius L. etc.); von letzteren ist die eigentliche Wespe, Vespa (z. B. Vespa vulgaris L., Vespa germanica Fabr.) sowie die Hornisse, Vespa crabro L., zu merken. Letztere ist besonders gefürchtet. Das Gift der einzelnen Akuleaten scheint keineswegs, wie Husemann annahm, identisch zu sein; auch seine Menge und die Tiefe der Wunde ist natürlich bei verschiedenen Spezies verschieden. Nach Carlet ist das Gift der Hymenopteren mit rauhem Stachel (Biene, Wespe etc.) ein Gemisch einer sauren und einer alkalischen Flüssigkeit, während bei denen mit glattem Stachel (Philanthus, Pompilus etc.) die das alkalische Sekret liefernde Drüse fehlt. Das Gift von Apis nolana wurde von P. Bert untersucht. Der Stich von zwei solchen Insekten tötete einen Sperling binnen weniger Sekunden unter Atemlähmung. Genaueres über die Zusammensetzung und Wirkung des Giftes unserer Biene hat erst Langer unter Hofmeister neuerdings festgestellt. Nach ihm ist das frisch entleerte Gift eine bitter schmeckende, sauer reagierende, klare Flüssigkeit mit 30 % Trockensubstanz. Der in der Biene enthaltene Vorrat beträgt 0,3—0,4 mg. Ausser Eiweiss und einigen unorganischen Salzen enthält das Gift freie Ameisensäure sowie eine eigenartige Giftbase, welche die gewöhnlichen Alkaloidreaktionen giebt. Nebenbei muss hier bemerkt werden, dass das bisweilen beobachtete und zuerst von Xenophon beschriebene Giftigwerden des Honigs mit dem Bienengifte nichts zu thun hat, sondern darauf beruht, dass die Bienen von Giftpflanzen im Blütensaft gelöstes Gift (z. B. Andromedotoxin) aufsaugen und unverändert dem Wabenhonig einverleiben. Dass der Stich solcher Bienen besonders giftig sei, ist nicht bekannt. Pepsin und Pankreatin wirken auf das Bienengift zer-

setzend ein. Die Wirkung bei intravenöser Einspritzung an Hunden ist eine stark hämolytische, bei Kaninchen dagegen nicht. Im Reagenzglase wurden die Blutkörperchen aller Blutarten, wenn auch nicht gleichmässig, aufgelöst. Auf die Augenbindehaut gestrichen wirkt das Bienengift stark entzündungserregend, ebenso auf Wunden, aber gar nicht auf die unverletzte äussere Haut. Unter die Haut gespritzt kann es lokale Nekrose erzeugen, in deren Umgebung Hyperämie und Oedem auftreten und Quaddelbildung veranlassen kann. Bei sehr empfindlichen Menschen hat man auch resorptive Wirkungen beobachtet, von denen gleich noch die Rede sein wird. Ein 4500 g schwerer Hund, welchem Langer 6 ccm einer 1,5%igen Lösung des gereinigten Giftes intravenös beibrachte, bekam sofort allgemeine klonische Zuckungen mit Trismus, Nystagmus und Emprosthotonus und starb rasch unter Atemlähmung. Bienenzüchter werden allmählich immunisiert. Nach Phisalix wirkt das Hymenopterengift auch immunisierend gegenüber dem Schlangengifte. Wie weit diese Immunität gegen Schlangenbisse für Bienenzüchter Geltung hat, ist unbekannt. Trifft bei Nichtimmunisierten der Stich ein Blutgefäss, so kann, wie man bisher annahm, in demselben Thrombose eintreten, und diese kann sekundär den Tod herbeiführen. Meist reisst der Stachel bei gewaltsamer Entfernung des Tieres von der Haut ab, bleibt in der Wunde, kann aber aus dieser leicht entfernt werden. Befindet sich der Stich auf der Zunge, so kann Erstickungsgefahr durch kollaterales Oedem eintreten. Nach einem Stich in die Wange beobachtete Legiehn völlige Aphonie für 2 Stunden sowie Urticaria über den ganzen Körper. E. Ziegler sah seinen Diener nach drei Stichen in die Kopfhaut ohnmächtig werden. Diese Ohnmacht wich erst nach 2 Stunden; von Zeit zu Zeit traten während derselben Zuckungen auf. Weiter wurden Schweissausbruch, Erbrechen, Diarrhöe und Störungen der Herzthätigkeit beobachtet. Alle diese Nebenwirkungen wollen beachtet sein, wenn man zu der von Terc kürzlich eingeführten Behandlung des Rheumatismus mittels Bienenstiche (bis 70 in einer Sitzung!) Stellung nehmen will. Bei Menschen, welche von einem Bienenschwarm überfallen werden, hat man Ohnmacht, Delirien, Erbrechen, Sopor, ja selbst den Tod eintreten sehen. Noch kürzlich ist ein Arzt daran zu Grunde gegangen. Bekannt ist die gewöhnliche, aber nicht bewiesene Volksanschauung, dass zwei Hornissen einen Menschen und drei ein Pferd töten können.

Nicht mit den Akuleaten zu verwechseln sind die im weiblichen Geschlecht mit einem Legebohrer ohne Giftdrüse versehenen Terebrantia, von welchen Schlupfwespen, Gallwespen und Blattwespen drei grosse Formenkreise andeuten. Von den Schlupfwespen oder Ichneumoniden benutzen einige den Legebohrer zum Stechen. Obwohl sich dabei kein Gift ergiesst, so schmerzt der Stich doch empfindlich. Die Gallwespen sind zwar für den Menschen unschädlich, aber für die allgemeine Pharmakologie hochinteressant, weil sie an Pflanzen durch ihren vergifteten Stich jene zum Teil ausserordentlich voluminösen Deformitäten erzeugen, welche man als Gallen bezeichnet, und von denen uns z. B. die Eichengalle das zu therapeutischen Zwecken viel benutzte Tannin liefert. Die Blattwespen oder Tenthredinidae haben für uns kein Interesse.

Ther. Betupfen der Stiche mit Salmiakgeist; kalte Umschläge;

Bedecken der Haut mit feuchtem Thon oder rohen angeschnittenen Kartoffeln; Kühlsalben, Kühlpasten, Karbolvaselin (2%ig), Chlorkalklösung. Vor dem Ausziehen des Bienenstachels entferne man zunächst das meist daran hängende Giftbläschen, um nicht durch Druck auf dasselbe den ganzen Inhalt in die Wunde zu pressen.

Lit. P. Bert, Gaz. méd. 1865, p. 771. — G. Carlet, Compt. rend. **98**, 1884, p. 1550. — Th. Husemann, Realenc. d. Pharm. Bd. **2**, 1887, p. 242. — Legiehn, B. kl. W. 1889, Nr. 35, p. 787. — G. Carlet, Compt. rend. T. **106**, 1889, p. 1737. — C. Schall, Chem. Ber. Jg. **25**, 1892, p. 1489. — J. Langer, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1896, p. 381; Festschrift zu Ehren von F. Ph. Pick. Wien 1898; Sitz.-Ber. des Vereins Lotos in Prag [2], **19**, 1899, p. 291; Arch. internat. Pharm. **6**, 1899, p. 181. — C. Phisalix, Compt. rend. de la soc. de biol. 1897, p. 1031; Compt. rend. **125**, p. 977. — O. Rosenbach, Ther. Mh. 1903, Nov. — P. Fabre, Centre méd. et pharm. 1899, déc.; Journ. des Practiciens 1903, p. 802; Le Progrès méd. 1904, Nr. 44, p. 273 (Stich der Vespa crabro).

2. Zu den stechenden bezw. beissenden Hymenopteren gehören weiter auch die Ameisen, **Formicidae.** Viele Arten derselben besitzen keinen Giftstachel, sondern beissen mit den Oberkiefern und spritzen, nachdem sie sich stark mit dem hinteren Ende nach vorn gekrümmt haben, das Sekret einer an der Spitze des Hinterleibes mündenden Giftdrüse in die Wunde. Ich habe über dieses Gift schon S. 86 gesprochen. Es dürfte in demselben ausser Ameisensäure und ausser dem von Schall gefundenen Undekan sicher noch ein anderer Stoff, wohl von Fermentnatur, anwesend sein. Ich nenne ausser der schon dort angeführten Formica rufa, der Waldameise, noch Formica herculanea. Bei manchen Gattungen der Ameisen ist wie bei Bienen und Wespen ein Giftstachel entwickelt, z. B. bei Ponera und Myrmica. Zum Schluss sei noch eine toxikologisch interessante Mitteilung von Stanley erwähnt. Danach werden von gewissen afrikanischen Völkerschaften getrocknete rote Ameisen zu Pulver zerrieben, dieses mit Palmöl vermengt und auf die Spitze der Pfeile gestrichen. Die damit beigebrachten Wunden sollen rasch tödlich wirken. Dass diese Wirkung nicht, wie Stanley meint, auf Ameisensäure zu beziehen ist, ist selbstverständlich. In Guayana benutzt man mit Erfolg den Biss grosser Ameisen, um sinnlos Trunkene wieder zum Bewusstsein zu bringen. Zum Schluss sei noch bemerkt, dass wenn nicht alle, so doch wenigstens manche Ameisen ein System von Hautdrüsen besitzen, deren Sekret nicht nur nicht sauer, sondern alkalisch reagiert und wohl als Erkennungszeichen in den Nestern dient.

Lit. C. Schall, Chem. Ber. Jg. **25**, 1892, p. 1489.

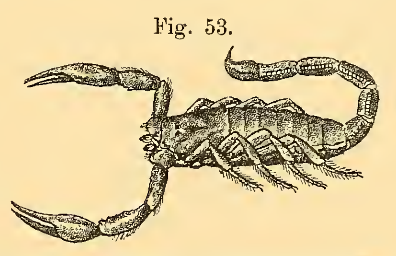
3. Gift der Arachnoiden und Myriapoden.

Unter dieser Ueberschrift fassen wir Tiergruppen mit recht verschiedenartigen Giften zusammen. Wir müssen daher mehrere Unterabteilungen machen.

1. Bei den **Skorpionen** enthält das letzte Hinterleibssegment eine paarige Giftdrüse und läuft in eine stachelartige Spitze aus, auf welcher die zwei Ausführungsgänge der Drüsen münden. Die Drüsen sind von quergestreiften Muskelfasern umgeben; Kontraktion dieser Fasern bringt den Drüseninhalt zum Ausfliessen, nachdem der Stachel sich unter die

Haut oder wenigstens in die Haut des Opfers gebohrt hat. Das Gift ist eine 70—90 % Wasser enthaltende wasserhelle saure Flüssigkeit, löslich in Wasser, aber unlöslich in absolutem Alkohol und in Aether. Durch elektrische Reizung mit dem Induktionsapparate kann es nach Phisalix & Varigny quantitativ zur Entleerung gebracht werden. Nach 14 Tagen kann eine neue Entleerung vorgenommen werden. Natürlich liefern nicht alle Skorpione gleichviel Gift; ferner ist die Wirksamkeit des Giftes verschiedener Skorpionenarten nicht durchweg dieselbe. Das von den vorhin genannten Autoren von Buthus australis auf elektrischem Wege gewonnene Gift wurde im Vakuum getrocknet und zur Herstellung dosierter Lösungen verwendet. Zahlreiche damit angestellte Versuche ergaben, dass lokale und resorptive Wirkungen unterschieden werden müssen, sowie dass die tödliche Minimalmenge für ein Meerschweinchen von 500—600 g Gewicht 0,1 mg betrug. Diese Dosis tötete nach Verlauf von 1 bis 2 Stunden immer, und man ersieht daraus, dass das Gift dieses Skorpions entschieden zu den stärkeren tierischen Giften gehört. Uebrigens zeigte sich, dass, wenn man die ersten (klaren) Tropfen des durch die elektrische Behandlung gewonnenen Giftes von den späteren (trüben) trennte, letztere ein schwächeres Gift ergaben, von dem erst 0,15 mg dieselbe Wirkung hervorbrachten. Es ist gleichsam ein noch nicht völlig gereinigtes Gift. Wenn der in Rede stehende Skorpion den Menschen durch seinen Stich nicht tötet, so liegt dies einzig daran, dass die Giftmenge, über die er im gegebenen Moment verfügt, dazu unzureichend ist. Für einen Hund von 15—20 kg beträgt die tödliche Dosis bei einer Einspritzung in die Ader 1—1,5 mg; der Frosch dagegen ist verhältnismässig sehr widerstandsfähig, denn er verträgt Dosen von 0,1—0,14 mg, die ein Meerschweinchen sicher töten. Bei Meerschweinchen ist die Reihenfolge der Vergiftungserscheinungen folgende: Sobald die Einspritzung geschehen ist, macht sich ein lebhafter örtlicher Schmerz an der Einstichstelle bemerkbar, welcher das Tier manchmal stark erregt und zum lebhaften Umherlaufen und Springen veranlasst. Nach 15—20 Minuten erfolgen starkes Niesen, Thränen der Augen und Nasenfluss, sowie lebhafte Speichelabsonderung, dann beschleunigte Atmungsbewegungen und Erstickungskrampf. Der letztere ist durch auffallende Halsbewegungen ausgezeichnet; das Tier wendet den Kopf nach allen Richtungen, als wolle es seine Atmungswege von einem unsichtbaren Hindernis befreien; es nimmt die Pfoten zu Hilfe, fällt dann atemlos auf die Seite und stirbt, oder erholt sich allmählich wieder, wenn die Dosis zu schwach war. Die Sektion ergibt eine starke Hyperämie der Lunge und Schleimüberfüllung der Luftwege. War die Dosis bei subkutaner Injektion nicht letal, so entwickeln sich starke Reizungserscheinungen an der Einstichstelle. Ueber die Wirkung auf das Blut ist viel gestritten worden. Sanarelli hat diese Frage kürzlich von neuem eingehend untersucht und gefunden, dass die Blutkörperchen des Menschen, Hundes, Kaninchens, Meerschweinchens und der Ratte

Fig. 53.



Buthus occitanus in natürlicher Grösse.

intakt bleiben, während die der Vögel, Fische, Frösche und Salamander so aufgelöst werden, dass nur der Kern übrig bleibt. Joyeux-Laffuie hat die Wirkung auf das Blut mit Unrecht ganz in Abrede stellen wollen. Auch über die Einwirkung auf das Nervensystem gehen die Meinungen auseinander. Während Valentin centrale Lähmung annimmt, handelt es sich nach Joyeux-Laffuie um kurareartige Wirkung auf die peripheren Enden der motorischen Nerven. Das Herz ist beim Frosche das ultimum moriens. Falls bei Warmblütern der Tod nicht zu rasch erfolgt, tritt nach Launay Nephritis ein. Innerlich genommen ist das Skorpiongift für Menschen und Hunde wirkungslos, wie schon Plutarch wusste, und wie von Charas vor 200 Jahren und kürzlich von Blanchard von neuem bestätigt worden ist. Auch die andere Angabe der Alten, dass der gequälte Skorpion sich selbst umbringe, ist richtig. Er ist eben nur gegen kleinere Dosen seines eigenen Giftes immun. Phisalix & Varigny stellten durch besondere Versuche fest, dass er allerdings 25—50mal unempfindlicher ist als Meerschweinchen. Merkwürdigerweise wirkt auch Skorpionblut giftig und zwar qualitativ wie Skorpiongift, quantitativ aber sehr viel schwächer. Bachmann nimmt an, dass die tropischen Skorpione nicht nur stechen, sondern auch beissen, und dass der Biss besonders gefährlich ist. — Wie schon in Bd. I, S. 76 mitgeteilt wurde, gelingt es, Tiere und sogar Menschen (Zaubermänner) gegen Skorpionengift zu immunisieren. Nach Calmette sind auch gegen Schlangengift immunisierte Tiere gegen Skorpiongift sehr unempfindlich, wohl weil die Giftarten beider Tierklassen verwandt sind. Deutschland beherbergt keinen einzigen echten Skorpion. In den südlichen Teilen von Europa kommen dagegen 13 Arten vor, von welchen der in Fig. 53 dargestellte Buthus occitanus und Euscorpius carpathicus Thor. s. Scorpio europaeus L. (3,5 cm lang) die bekanntesten sind. Der Stich des letzteren ist nicht gefährlicher als ein Bienenstich, während der von Buthus occitanus bei Kindern schlimmere Erscheinungen und in seltenen Fällen sogar den Tod herbeigeführt haben soll. Allerdings wird dies neuerdings bestritten. In den Tropen, wo grössere Arten, wie Buthus afer Leach. und Androctonus funestus Ehrbg. (bis 15 cm lang) vorkommen, sind Todesfälle von Menschen infolge eines Skorpionenstiches nichts Seltenes; so starben in einer Stadt in Mexiko von 15 000 Einwohnern bis vor kurzem jährlich 200—250 an Skorpionenstichen. In solchen Fällen stellen sich um die Wunde schnell eine Art Pseudoerysipel und heftige lanzinierende Schmerzen ein; es bilden sich Phlyktänen und Lymphangitis; der Teil wird livid, selbst gangränös. Die Allgemeinerscheinungen bestehen ärztlichen Berichten zufolge in Erbrechen, Diarrhöe, Prostration, Fieber, Ohnmachten, Konvulsionen, selbst in Tetanus, Delirien, Koma. Der Tod erfolgt nur bei kleineren Tieren in wenigen Minuten, beim Menschen nach Stunden, ja selbst nach Tagen. Die Einzelheiten der darüber vorliegenden Berichte widersprechen sich.

Ther. Versuche exakter Art über Entgiftung des Skorpionengiftes stammen erst aus der neuesten Zeit. Nach diesen heben Wasserstoffsuperoxyd (Bert, Regnard), Ammoniak (Bert), Kalciumhypochlorit und Kalkwasser (Calmette) die Wirksamkeit auf. Aerztlichen Berichten nach empfiehlt sich Entfernung des Giftes aus

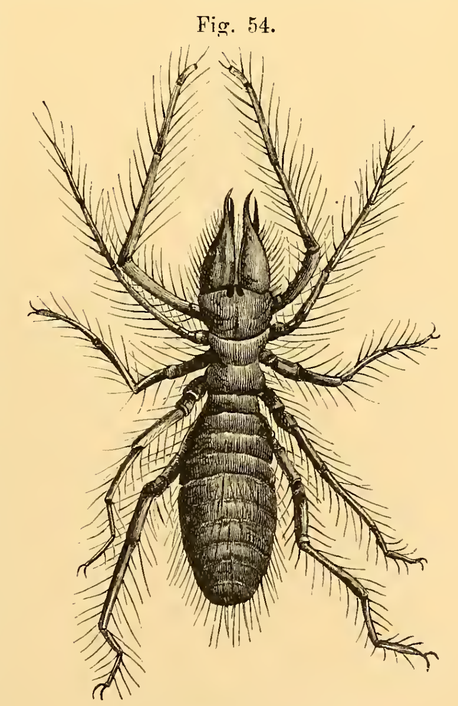
der Wunde und Auswaschen derselben mit Ammoniak oder mit Kalium permanganicum. In Italien und Russland zerdrückt man Skorpione in Baumöl und reibt damit die Stichstellen ein. Abbinden des gestochenen Gliedes kann wenigstens die Resorption des Giftes für einige Zeit verlangsamen. Ueber Immunisierung ist oben gesprochen.

Sekt. Die Stichstelle von an Skorpionenbissen gestorbenen Menschen findet sich enorm blutüberfüllt, geschwollen, mit Hämorrhagien und Eiterherden in grosser Ausdehnung umgeben. Manchmal lassen sich grosse nekrotische Gewebsstücke nachweisen. Aber auch in den entfernteren Organen finden sich unter Umständen Gefässverlegungen. Ueber die Befunde bei Tieren verweise ich auf das oben Gesagte.

Lit. Joyeux-Laffuie, Appareil vénimeux et venin du scorpion. Étude anat., physiol. et pathol. Thèse de Paris 1883; Arch. de Zool. exp. **1**, 1884, p. 733. — Valentin, Zeitschr. f. Biol. Bd. **12**, 1876, p. 170. — Husemann, Realenc. d. Pharm. Bd. **9**, 1890, p. 181. — G. Sanarelli, Bollet. della sez. dei cult. delle scienze med. **5**, 1888, p. 202. — Calmette, Annales de l'Instit. Pasteur **9**, 1895, p. 232. — C. Phisalix & H. de Varigny, Bullet. du Museum d'Histoire nat. **2**, 1896, p. 67. — v. Fürth, l. c. p. 320 (mit Aufzählung von 35 Arbeiten). — Launay, Compt. rend. de la soc. de biol. **53**, 1901, p. 91. — Bachmann, Menses Arch. Bd. **5**, 1901, p. 368.

2. Die **Solifugae** oder **Walzenspinnen** unterscheiden sich von den echten Spinnen dadurch, dass bei ihnen der Kopf nicht mit dem Thorax verwachsen ist. Sie imponieren durch ihre gewaltige Grösse und können mit ihren zu sehr kräftigen Scheren entwickelten Mandibeln recht bemerkenswerte Bisswunden verursachen. Den Habitus dieser bei uns nicht vorkommenden Tiere wärmerer Länder zeigt die in Fig. 54 dargestellte Phalange oder Solpuge des asiatischen Russlands, Galeodes araneoides, vor welcher die Asiaten eine abergläubische Furcht haben. Die Angaben über die Giftdrüsen dieser Tiere, welche sich z. B. bei Croneberg und bei Bernard finden, sind unrichtig; vielmehr haben die Walzenspinnen überhaupt keine Giftdrüsen und also auch keine Ausführungsgänge solcher Drüsen. Wohl aber imprägnieren sie den Biss mit ihrem Speichel, dem eine gewisse Reizwirkung nicht abzusprechen ist. Ich muss den Biss dieser Tiere auf Grund zahlreicher Nachrichten aus Asien für nicht gefährlicher als einen Bienenstich erklären. Weitere Angaben über diese interessanten Tiere möge man in meiner Monographie der Giftspinnen nachlesen.

Fig. 54.



Galeodes araneoides.

Lit. L. Dufour, Mém. présentés à l'Inst. de France, sc. math. et phys. **17**, 1862, p. 372. — Croneberg, Zoolog. Anzeiger 1879, p. 450. — F. Karsch, Jb. d. naturh. Museums zu Hamburg 1884. — H. Bernard, Nature **46**, 1892, p. 223. — R. Hertwig, Lehrb. d. Zool. 5. Aufl., 1900, p. 445. — R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen (Stuttgart 1901), p. 71.

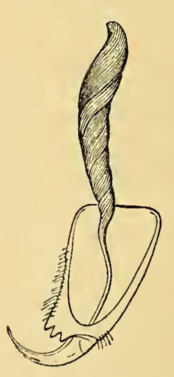
3. Die **Araneiden** oder **echten Spinnen** haben im Gegensatz zu den Walzenspinnen einen ungegliederten Kephalothorax und ein ungegliedertes, gestielt ansitzendes Abdomen, hinten mit Spinnwarzen. Die Mandibeln, welche auch als Kieferfühler oder Chelizeren bezeichnet werden, sind zweigliederig (siehe Fig. 55). Das Basalglied ist sehr kräftig entwickelt; das Endglied ist klauenförmig einschlagbar, scharfspitzig und dient zum Verwunden. An der Spitze desselben mündet der Giftgang, der das ganze Basalglied durchsetzt (siehe Fig. 56) und oberhalb desselben aus der von einer starken spiralig gewundenen Muskelhaut umgebenen, im Thorax liegenden länglichen Giftdrüse entspringt. Die Zusammenziehung dieser Muskelhaut bringt das Gift zum Ausfliessen in die gleichzeitig durch die Klaue gerissene

Fig. 55.



Basalglied und Endglied der Chelizeren der italienischen Tarantel, vergrössert. Darüber sieht man die punktförmigen Augen.

Fig. 56.



Giftdrüse und der das Basalglied der Chelizere durchsetzende Giftgang der Kreuzspinne.

Wunde. Die Bisswunde, welche vom Biss einer echten Spinne herrührt, zeigt also zwei punktförmige Verletzungen. Der Inhalt der Giftdrüse sämtlicher echten Spinnen ist für kleine Tiere giftig. Einzelne Spinnen haben aber ausserdem noch im Blute eine für Säugetiere und Vögel ungemein giftige, zu den Toxalbuminen gehörige Substanz, die auch in die Eier übergeht. Wir müssen also Drüsengift und Körpergift unterscheiden, da wir nicht wissen, ob beide identisch sind. Kochen vernichtet die Giftigkeit des Körpergiftes sehr rasch, Trocknen erst nach Jahren. In Alkohol und in Aether ist es nicht löslich. Bei intravenöser Einspritzung wirkt es noch bei kleinerer Dose als das Skorpionengift tödlich. Es wirkt nach kurzer Reizung lähmend auf das Centralnervensystem und auf das Herz. Auf das Blut vieler Tierarten wirkt es hämolytisch. Wie beim Skorpiongift, so ist auch beim Spinnengift eine Immunisierung möglich. Das Körpergift der einzelnen Spinnenarten ist nicht identisch, wohl aber sich ähnlich. Die einzige in Deutschland einheimische energisch beissende Spinne ist

nach Bertkau Chiracanthium nutrix Walck (Fig. 57 u. 58). Forel sowohl als Bertkau wurden von ihr gebissen und litten stark unter den Folgen der Bisse. Forel musste sich beim Nachhausegehen von einem

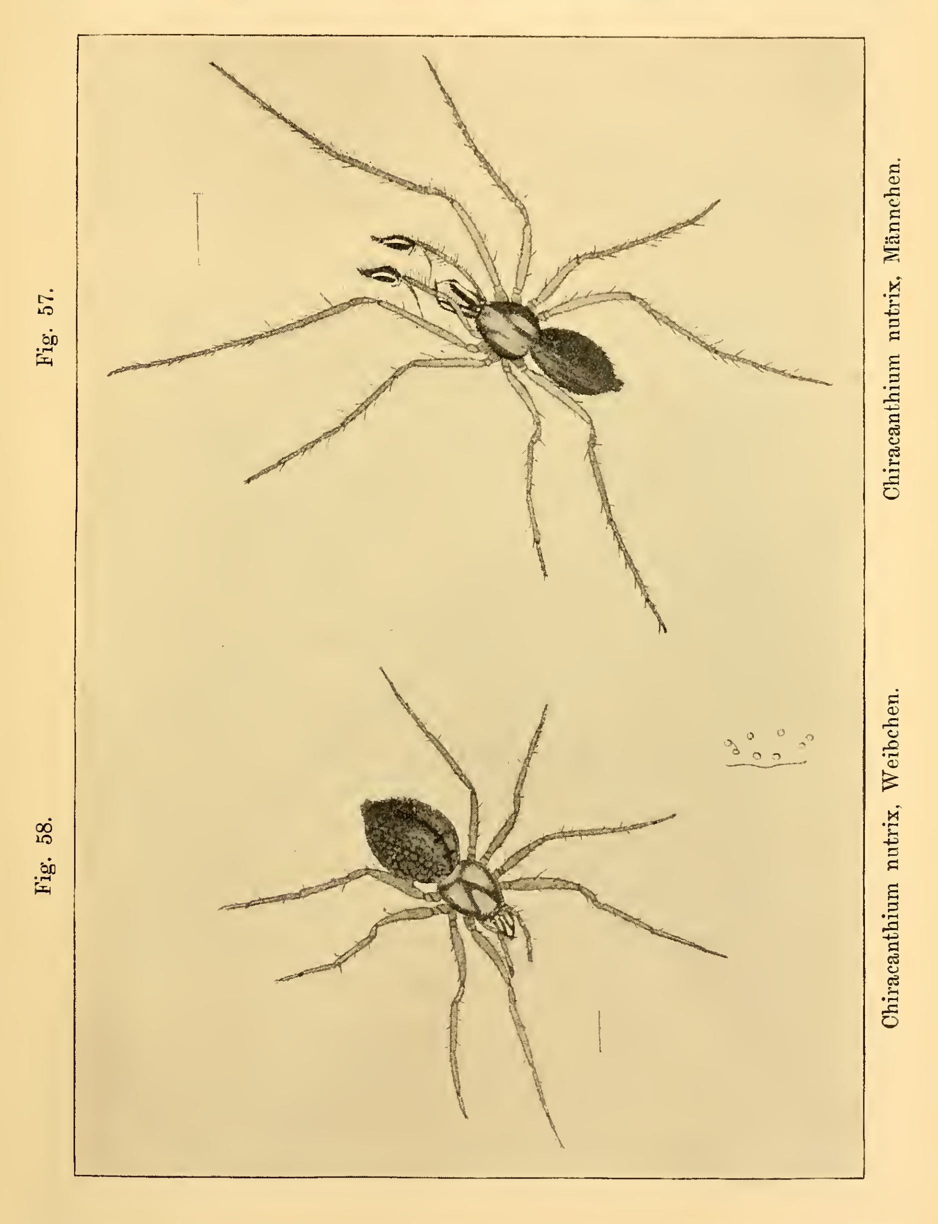


Fig. 57. Chiracanthium nutrix, Männchen.

Fig. 58. Chiracanthium nutrix, Weibchen.

Begleiter stützen lassen. Bertkau empfand die Bisse als heftiges Brennen, welches sich fast augenblicklich über den Arm und die Brust verbreitete; zweimal trat kurzdauernder Schüttelfrost auf. Die Wunde ging in Eiterung über. Das Allgemeinbefinden wurde erst nach 2 Wochen wieder normal. Die Gattung Epeira, zu welcher unsere

gewöhnliche Kreuzspinne, Epeira diadema (siehe Fig. 59), gehört, umfasst mehrere Arten, welche den Menschen wohl angreifen, während unsere Kreuzspinne dies nur ganz selten thut. Trotzdem enthält unsere Kreuzspinne, wie ich fand, nicht nur in ihren zwei Giftdrüsen (siehe Fig. 56), sondern auch im ganzen Körper reichliche Mengen eines vom subkutanen Gewebe oder gar vom Blute aus sehr stark wirkenden Giftes. Die Wirkung an der Applikationsstelle ist gering. Sachs hat dies Gift seiner starken hämolytischen Wirkung wegen Arachnolysin genannt. Es löst die Blutkörperchen von Menschen, Kaninchen, Ochsen, Mäusen, Gänsen, während es die von Pferden, Hunden, Hammeln und Meerschweinchen intakt lässt. Wie in den Epeiren, so findet sich auch in

Fig. 59.



Weibchen unserer gewöhnlichen Kreuzspinne, etwas schematisiert.

sämtlichen Arten der Gattung Latrodectus (welche etymologisch richtiger Lathrodectes, d. h. der heimlich Beissende, genannt werden müsste) ein über alle Körperteile verteiltes Gift, welches allerdings bei den verschiedenen Arten verschieden stark wirkt. Fig. 60—61 geben in vergrössertem Massstabe (die Striche zeigen die wirkliche Grösse an) die zu dieser Art gehörige italienische und griechische Malmignatte wieder. Die italienische hat 13 rote Flecke auf schwarzem Grunde und heisst daher auch rote Spinne (ragno rosso); die griechische hat weisse Flecke auf schwarzem Grunde; die russische Karakurte (kara = schwarz) ist ganz schwarz und wird daher auch als schwarze Spinne bezeichnet. Die in Fig. 62 wiedergegebene ist das grösste meiner Exemplare in Naturgrösse. An Giftigkeit übertrifft sie die griechische und die italienische bei

weitem. Sie beisst Haustiere und Menschen und richtet dadurch im heissen Sommer in Steppengegenden des südlichen Russlands manchmal grossen Schaden an. Die Lokalwirkungen des Bisses sind so auffallend gering, dass die Patienten die Bissstelle meist gar nicht bezeichnen können. Um so

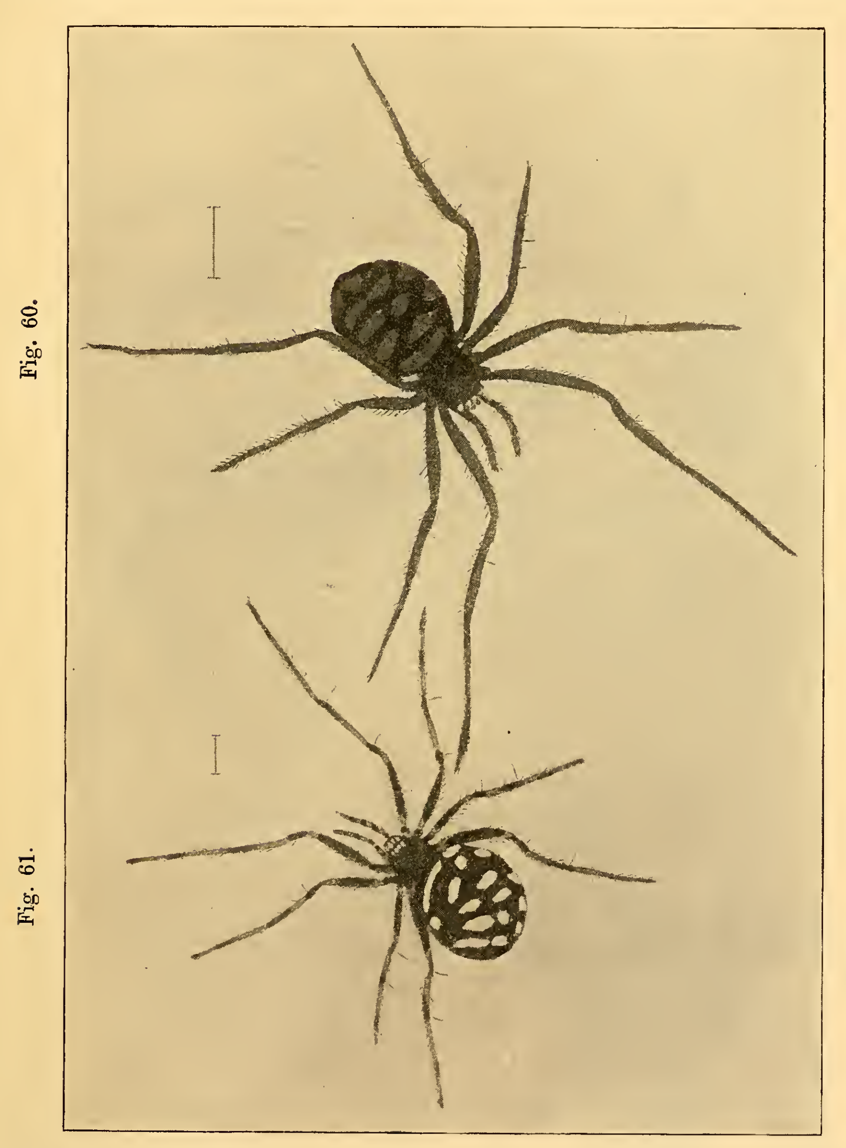


Fig. 60. Latrodectus tredecimguttatus, italienische Malmignatte.

Fig. 61. Latrodectus conglobatus, griechische Malmignatte.

schwerer sind die Allgemeinerscheinungen, die in furchtbaren Schmerzen und Kollaps bestehen. Heisse Bäder oder trockne Hitze (Backofenkur) wirken vorzüglich. Die in Frankreich vorkommenden Exemplare von Latrodectus tredecimguttatus sind manchmal so wenig giftig, dass Bordas kürzlich die Giftigkeit der Malmignatte ganz in Abrede hat

stellen wollen, während Guibert schwere Störungen der Muskel-, Nieren- und Darmfunktionen bei Patienten eintreten sah und Marignan sogar

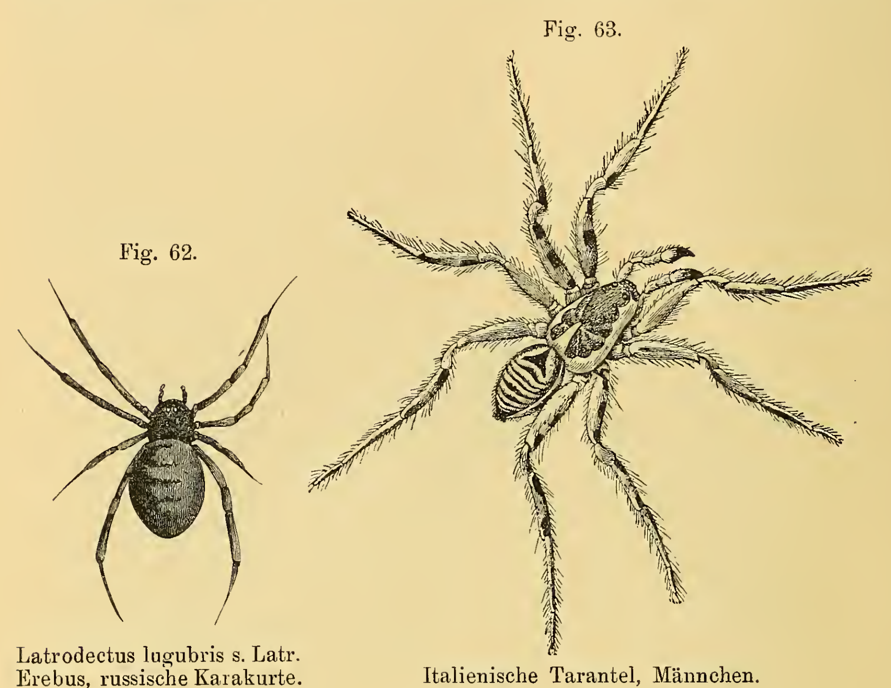


Fig. 62. Latrodectus lugubris s. Latr. Erebus, russische Karakurte.

Fig. 63. Italienische Tarantel, Männchen.

behauptet, dass in den Hundstagen in Südfrankreich „wahre Epidemien von Malmignattenbissvergiftung“ mit recht schweren Symptomen vorkommen. Ueber die Giftwirkungen des Bisses von Latrodectus formidabilis in Chile existiert schon eine reiche Literatur. In Westindien wird Latrodectus curassavicus sehr gefürchtet. Aehnliches gilt von Latr. verecundus in Kalifornien, von Latr. mactans in Georgien und Nordcarolina, in Australien von den hierhergehörigen Katipospinnen und in Madagaskar von der ebenfalls hierher zu rechnenden Menavodyspinne. — In früheren Jahrhunderten wurde die Tarantel sehr gefürchtet, da ihr Biss die Ursache einer lebensgefährlichen mit Aufregungserscheinungen und Tanzen verbundenen Erkrankung sein sollte. Als einziges Heilmittel galt die Musik. Wir unterscheiden jetzt die italienische Tarantel, Tarantula Apuliae

Fig. 64.



Russische Tarantel, Weibchen.

s. Lycosa Tarantula, von der russischen Trochosa singoriensis. Unsere Fig. 63 u. 64 geben beide in natürlicher Grösse wieder. Eine dritte Art, die griechische Tarantel, Lycosa hellenica, hat

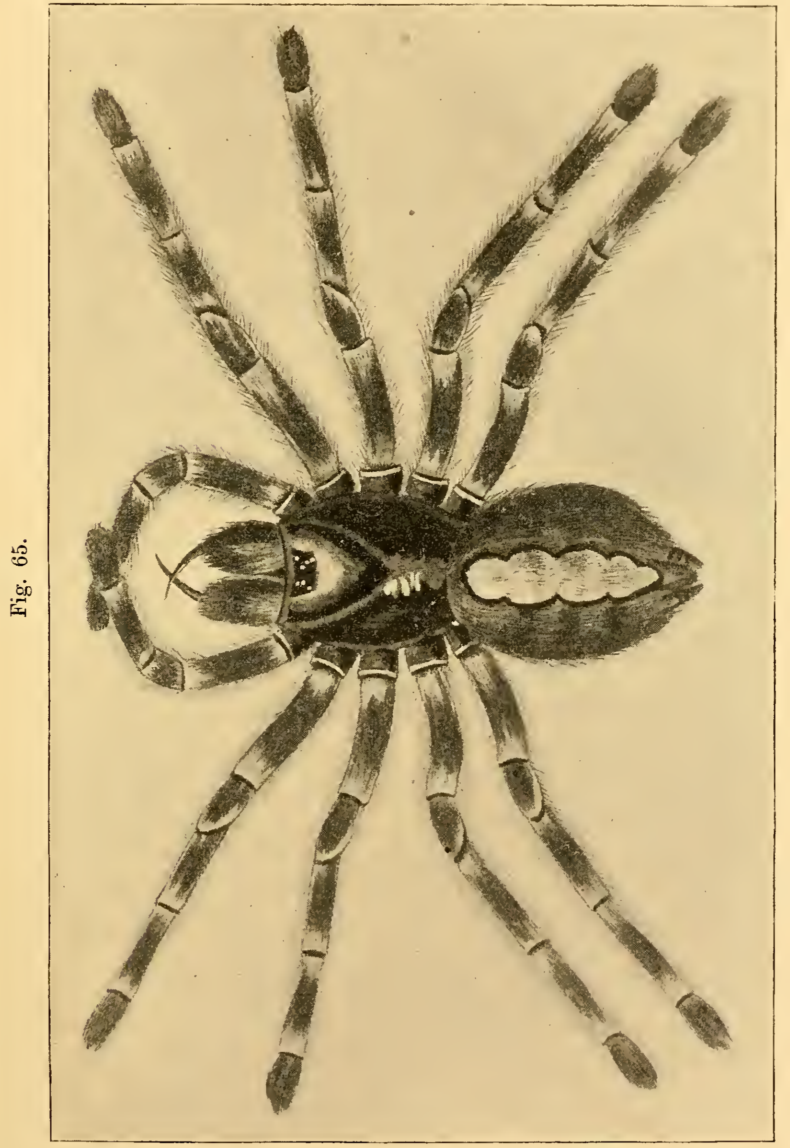


Fig. 65. Ein kleines Exemplar der Vogelspinne in natürlicher Grösse.

geringere Bedeutung. Alle drei beissen, wenn man sie reizt, kräftig und können dadurch ähnliche Erscheinungen hervorrufen, wie ich sie beim Biss von Chiracanthium geschildert habe. Wässerige Auszüge, welche ich aus lebenden russischen Taranteln herstellte, erwiesen sich selbst bei intravenöser Einspritzung als ungiftig. Andere beissende

Spinnen, welche aber bei uns nicht vorkommen, sind die Cteniza, die Nemesia und die Segestria, namentlich aber die Vogelspinne, Mygale fasciata (Fig. 65) und die Buschspinne, Theraphosa Blondii, welche kleine Vögel und kleine Säugetiere anfallen und töten können. Die Behandlung des Bisses aller dieser Tiere ist analog derjenigen des Bienenstiches.

Nachw. Bis jetzt giebt es für Spinnengifte keine chemische Nachweismethode.

Lit. R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Giftspinnen. Stuttgart 1901. In dieser Monographie findet sich sehr viel weitere Lit., die ich aus Raummangel hier weglassen muss. — Federico Puga Borne, El Latrodectus formidabilis de Chile. Notes et mémoires de la soc. scientifique de Chili, deuxième année 1892, avec 2 planches (diese grosse Monographie enthält viele Angaben, welche in der meinigen fehlen). — P. Gaubert, Naturaliste 1893 (Giftapparat der Spinnen und Wirkung des Spinnengiftes). — R. A. Philippi, Zoolog. Garten Jg. **35**, p. 51 (über die chilenische Giftspinne). — H. Guibert, Nouveau Montpellier Méd. 1895, Nr. 6. — Marignan, ebenda 1895, Nr. 17. — Taylor, Therap. Gaz. Mai 1895 (eine Frau wird nach Tarantelbiss scheinbar moribund; Strychnin bessert sie). — A. W. M. van Hasselt, Tijd. Ent. **39**, 1896, p. 1 u. **41**, 1899, p. 159; ref. in Zool. Jbt. 1896 u. 1899. — L. Bordas, Compt. rend. **133**, 1901, p. 953. — Délio Aguilar, Anales del Circulo Medico Argentino 1901, p. 432. — Fréderic Landolph, Revista de la Sociedad médica argentina **10**, 1902, Nr. 54, p. 185. — R. Kobert, Med. Woche 1902, Nr. 15 u. Nr. 31. — Hans Sachs, Hofmeisters Beiträge Bd. **2**, 1902, p. 125. — Jean-Marie-Abel Fabre, Contribution à l'étude des accidents provoqués par les piqures d'arraignée. Thèse de Lille 1904. — W. N. Spindler, Z. f. Krankenpflege Jg. 1904, Nr. 8 (wichtige Ergänzung meiner Angaben über die schwarze Spinne). — R. Kobert, Pflügers Arch. Bd. **99**, 1903, p. 116.

4. Die **Acarina** oder **Milben** haben kein vom Cephalothorax abgegrenztes Abdomen, so dass also an ihrem Leibe überhaupt keine Gliederung wahrnehmbar ist. Ihre Larven haben sechs, die fertig ausgebildeten Tiere acht Beine. Von den hierher gehörigen Tieren sei zunächst die Gruppe der Zecken und von diesen die Saumzecke, Argas, erwähnt. Argas persicus Fisch. ist die schon von Abu Mansur Muwaffak im 10. Jahrhundert erwähnte Giftwanze von Mianeh, die ausser in Persien auch in Aegypten vorkommt. Der neuste Berichterstatter Rengarten (1895) berichtet übereinstimmend mit älteren, dass sie in der Weise der Wanzen am Menschen nachts Blut saugt und dabei die Wunde vergiftet. Der genannte Autor, welcher selbst zweimal von ihr gebissen wurde, konnte binnen einer Viertelstunde 30 Exemplare sammeln; die grössten erreichten die Grösse einer kleinen Bohne. Manchmal tritt nach ihrem Biss Fieber langdauernder Art mit Blutzersetzung und letalem Marasmus ein. Rengarten wurden vier solche Fälle glaubwürdig versichert, während er selbst unter dem Bisse nicht mehr als unter einem Wanzenstich litt. Ganze Dörfer sollen durch dieses Tier zur Verödung gebracht worden sein. Die bei uns lebende Taubenzecke, Argas reflexus Latr., saugt nachts an Tauben und schwächt sie dadurch sehr. Menschen, welche den Taubenschlag reinigen, empfinden nach ihrem kaum zu vermeidenden Bisse langdauerndes Jucken. Analog wirkt der Biss von Argas americanus de Geer; dieses Tier lebt in den Wäldern Nordamerikas. In unsern Wäldern lebt Ixodes ricinus L., der Holzbock, der nach Sabbatini ein hämolytisches Gift enthält und nicht nur den Menschen, sondern auch den Hund bei Waldspaziergängen belästigt. Beim Saugen schwillt der Hinterleib des Holzbockes bis zur Grösse einer Erbse an. Man darf diesen Hinterleib ja nicht gewaltsam abreissen, weil dabei der durch

sägezahnförmige nach hinten gerichtete Zacken fixierte Rüssel zurückbleiben würde. Bringt man dagegen einen Tropfen Oel auf das Tier, so lässt sich sehr bald der gelockerte Rüssel ohne Gewalt mit entfernen. Wolff in Strassburg hat den Holzbock an Beinen, Händen, Nacken, Ohr, am Rücken und auf dem behaarten Kopfe von Patienten vorgefunden. — Aus der Gruppe der Laufmilben, ist als giftig namentlich die sogen. Erntemilbe, Leptus autumnalis, zu bezeichnen (Fig. 66). Nach Claus handelt es sich dabei um die Larven verschiedener Laufmilben, wie Trombidium, Erythraeus und Tetranychus. Nach Fries und nach Brandis macht sich die Erntemilbe namentlich in der Umgegend von Halle unangenehm bemerkbar. Merkwürdigerweise besitzen die Larven noch keine Giftdrüse; trotzdem veranlassen sie ein entzündliches Exsudat in der Haut mit Quaddelbildung, Oedem und heftigem Jucken und Brennen. Die Behandlung besteht in kalten Umschlägen, fettigen Einreibungen und spirituösen Waschungen mit antiparasitären Mitteln. Brandis war im stande aus von Menschen abgesuchten Exemplaren das fertige Tier sich entwickeln zu lassen und spricht es für Trombidium holosericeum an. Die Quaddelbildung kann bei einzelnen Menschen sich über grosse Flächen ausbreiten (sogen. Herbsterythem) oder zu hügeligen Anschwellungen (Stachelbeerhügel, Beerenhügel) führen. Auch Frösteln und Fieber wurde gelegentlich beobachtet. Einen wohl auch in die Gruppe der Zecken oder der Laufmilben gehörigen Ektoparasiten der Gänse und Enten, Holothyrus coccinella, beobachtete Méguin auf Mauritius. Den gestochenen Vögeln schwillt der Rachen so stark an, dass Erstickungsgefahr eintritt. — Betreffs der Gruppe der Krätzmilben, Sarcoptidae, ist zu sagen, dass die Frage, ob diese Tiere die Haut lediglich mechanisch oder auch durch ein von ihnen abgesondertes Gift entzündlich reizen, zur Zeit noch nicht entschieden ist. Ich selbst halte sie für giftig.

Fig. 66.



Die sogenannte Erntemilbe.

Lit. Abu Mansur Muwaffak, übersetzt und kommentiert von Achundow. Hist. Stud. aus dem pharmak. Inst. zu Dorpat **3**, 1893, p. 143 u. 153. — Rengarten, Neue Dörptsche Zeitung 1895, Reisebrief Nr. 29 vom 25. April. — Fries, M. m. W. 1904, p. 363 (mit weiterer Lit. über Leptus). — Méguin, Compt. rend. soc. biol. [10], **4**, 1897, p. 251. — L. Sabbatini, Arch. ital. de biol. **31**, 1899, p. 37; Giorn. d. R. Accad. di med. di Torino **61**, 1899, fasc. 9—11.

5. Der Körper der **Myriopoden** oder **Tausendfüssler** besteht aus dem Kopfe und zahlreichen unter sich gleichartigen Leibesringen (Segmenten). Am Kopf sitzt ein Fühlerpaar und 2—3 Kieferpaare. Wir unterscheiden die beiden Ordnungen der Chilopoden und der Chilognathen. Die ersteren haben an jedem Segmente ein Beinpaar, die letzteren fast an allen Segmenten je zwei Beinpaare. Zu den Chilopoden, bei denen das erste Fusspaar jederseits mit einer gewaltigen scharfen Klaue

endet und eine Giftdrüse enthält, gehören die Skolopender, von denen ich Scolopendra gigantea L., Scolopendra morsitans L. und Geophilus longicornis Leach. nenne. Ersterer ist in Ostindien, der zweite in Südeuropa und der dritte in Mitteleuropa heimisch. Beim Biss entleert die Drüse ihr Gift in einen an der Spitze der Klaue mündenden Kanal. Die anatomischen Verhältnisse der Drüse sind namentlich von Dubosq studiert worden. Das Gift wirkt auf Spinnen und Käfer fast augenblicklich lähmend, auf Skorpione nur wenig und auf Tausendfüsse gar nicht. Wie ich der Zusammenstellung von v. Fürth entnehme, veranlasst der Biss einheimischer Skolopender im Winter meist nur das Auftreten von Quaddeln, während im Sommer sich die Umgebung der schmerzenden Bissstelle erysipelatös zu entzünden und anzuschwellen pflegt. Allgemeinerscheinungen treten nicht ein. Die grossen tropischen Arten töten kleine Säugetiere durch ihr Gift und sind auch für den Menschen nach einigen Autoren nicht ungefährlich. Ueber die chemische Zusammensetzung des Giftes wissen wir nichts; die Angabe von Karlinsky, dass es aus Ameisensäure bestehe, hat schon v. Fürth mit Recht angezweifelt. — Die Ordnung der Chilognathen hat toxikologisch ein noch grösseres Interesse als die der Chilopoden, da sie bei einigen ihrer Repräsentanten zu beiden Seiten des Rückens ausmündende Giftdrüsen auftreten lässt, deren Sekret stark riecht und ätzt. Die Oeffnungen, aus welchen es zu Tage tritt, nennt man Foramina repugnatoria. Durch Guldensteeden-Egeling ist nachgewiesen worden, dass die hierher gehörige, in holländischen Treibhäusern häufige Polydesmide Fontaria gracilis eine glykosidische Substanz produziert, welche durch ein ebenfalls vorhandenes Ferment unter Abspaltung von Benzaldehyd und Blausäure zerlegt wird. Die in Pennsylvanien lebende Fontaria virginica ist ebenfalls im stande auf Reize hin starken Blausäuregeruch von sich zu geben. Weber konnte feststellen, dass die riechende Substanz wirklich durch die genannten Oeffnungen austritt. Nach Karell produziert auch Polydesmus Blausäure. Die übrigen Polydesmiden, wie Strongylosoma und Polyxenus sind leider auf ihre Gifte noch nicht genauer untersucht worden. Die auch zu den Chilognathen gehörigen Juliden ähneln in mancher Beziehung den Asseln, stehen im System aber weit von diesen getrennt. Der bekannteste Repräsentant ist Julus terrestris, auf deutsch meist Tausendfuss schlechthin genannt. Man wusste längst, dass er beim Anfassen eine gelbe, riechende Flüssigkeit aus seinen Hautdrüsenöffnungen austreten lässt. Wie Phisalix & Béhal erwiesen haben, enthält dieselbe Chinon. Bei Meerschweinchen intraperitoneal eingespritzt, veranlasst es tödliche Peritonitis. Das in Nordamerika einheimische Polyzonium rosalbum produziert in analoger Weise sogar eine Substanz, welche ihrem Geruche nach gewöhnlicher Laurineenkampfer zu sein scheint. Sie tritt aus den paarigen Rückenporen als milchige Flüssigkeit aus, die an der Luft rasch dick wird und sich zu Fäden von einem halben Zoll ziehen lässt.

Lit. C. Guldensteeden-Egeling, Pflüg. Arch. Bd. 28, 1882, p. 576. — M. Weber, Arch. f. mikr. Anat. Bd. 21, 1882, p. 468. — E. D. Cope, American Naturalist 17, 1883, p. 337. — J. Karlinski, Zoolog. Jbt. 1883, II, p. 88. — O. Dubosq, La glande vénimeuse de la Scolopendre. Thèse de Paris 1894; Compt. rend. **119**, 1895, p. 355; Arch. de Zool. exp. [3] **4**, p. 575; Bull. de la soc. Linnéenne de Normandie [4] **9**, 1896, p. 151; Arch. de la Zool. exp. **6**, 1899, p. 535.

— C. Phisalix, Compt. rend. **131**, 1900, p. 955. — Béhal & Phisalix, ebenda **131**, 1900, p. 1004. — S. Jourdain, ebenda **131**, 1900, p. 1007. — O. F. Cook, Science **12**, 1900, p. 516. — L. Karell, Pharm. Post 1901, p. 79.

4. Die reizenden Gifte der übrigen Wirbellosen.

Wir können hier natürlich nicht den Standpunkt des Naturwissenschaftlers einnehmen, sondern müssen uns begnügen, das den praktischen Arzt Angehende kurz wiederzugeben. Wegen aller Einzelheiten muss auf die treffliche Zusammenstellung von v. Fürth verwiesen werden.

1. Die **Coelenteraten** oder **Hohltiere** werden auch Knidarier genannt, wie schon S. 87 erwähnt wurde, da ihre Nesselorgane, d. h. die an Tentakeln sitzenden Nesselkapseln ein Gift entleeren und dadurch den sich ihnen nahenden Menschen wie mit Nesseln peitschen. Die Wirkung ist unzweifelhaft eine lokal reizende. Neben diesem lokal wirkenden Gifte ist dann noch ein zentral wirkendes vorhanden. Der Auszug aus 2 g Nesselfäden von Physalien tötete bei Versuchen von Portier & Richet eine Taube binnen 1 Stunde unter Somnolenz und Respirationslähmung. Deshalb hat man diesem zentralen Gifte den Namen Hypnotoxin gegeben. Es ist auch in den Tentakeln von Medusen und Aktinien enthalten. Das lokal reizende Gift hat man häufig als Ameisensäure angesprochen; jedoch fehlt jeder Beweis dafür. Es soll beim Menschen durch die Haut resorbierbar sein und Pneumonie bedingen können. Kürzlich hat Zervos ein bei den Schwammfischern vorkommendes Krankheitsbild beschrieben, welches auf einer giftigen Aktinie der griechischen Gewässer beruht. Dieses 1—4 cm lange Tier sondert aus Poren, welche über die ganze Körperoberfläche zerstreut sind, ein schleimiges Gift ab. Wo dieses mit der menschlichen Haut in Berührung kommt, da erzeugt es Jucken, Knötchen, ja Gangrän der Haut oder multiple Abscesse. Bei einem Fischer wurde ein Stück des Penis brandig. Von Allgemeinerscheinungen nenne ich Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Mattigkeit. An Hunden liessen sich mit dem Gifte ganz analoge Erscheinungen hervorrufen. Die Fischer benutzen es zum Vergiften von Ratten und Mäusen. Bei subkutaner Einspritzung macht es auch noch heftige Konvulsionen.

2. Von den **Echinodermen** oder **Stachelhäutern** sind zunächst gewisse Asteroiden oder Seesterne als sicher giftig zu nennen. Verfütterung derselben im rohen oder gekochten Zustande an Hunde und Katzen veranlasste heftige, selbst tödliche Vergiftungen (Breumié, Burandeau, Husemann, Parker). Da Menschen nicht dadurch zu Schaden gekommen sind, wollen wir nicht darauf eingehen. Die Echinoiden oder Seeigel, von denen ich z. B. Asthenosoma und Phormosoma nenne, besitzen nach v. Uexküll kleine Giftzangen, aus deren Spitzen giftiges Sekret im Strahle hervortreten kann. Es stammt aus besonderen Giftdrüsen. Der Inhalt derselben reagiert sauer und gerinnt nach der Entleerung. Das Froschherz wird davon rasch abgetötet; der Nervus ischiadicus verliert an der damit befeuchteten Stelle seine Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit. Damit ist bewiesen, dass es sich um eine lokale Wirkung handelt. Diese besteht bei quergestreifter und noch mehr bei glatter Muskulatur erst in einer Reizung,

dann in Lähmung. Auch einzelne Holothurien oder Seewalzen bringen ein lokal reizendes Gift hervor (Saville Kent).

Lit. J. v. Uexküll, Z. f. Biologie Bd. **37**, 1899, p. 334. — v. Dungern, Z. f. allgem. Physiol. Bd. **1**, 1901 (Immunisierung gegen Seesterngift). — Skevos Zervos, La Semaine méd. 1903, Nr. 26.

3. Aus der grossen Abteilung der **Vermes** oder **Würmer** übergehen wir die Planarien, da sie zwar ein Gift produzieren, aber medizinisch ohne Bedeutung sind. Von einzelnen Cestoden oder Bandwürmern, wie z. B. von Bothriocephalus, wissen wir durch Reyher in Dorpat, dass sie eine heilbare perniciöse Anämie veranlassen. Die Ansicht von Dehio und von Wiltschur, dass nur der abgestorbene Wurm diese Giftwirkung veranlasse, ist von Schaumann & Talquist bestritten worden, da sie durch Einspritzung steriler Bandwurmauszüge an Hunden schwere, selbst letale Anämie erzeugen konnten. Zu Hundeblut zugesetzt veranlasst das Gift Hämolyse. Auf Kaninchen wirkt es nicht. Auch Messineo & Calamida konnten sich von der Giftigkeit der Bandwurmextrakte überzeugen. Die Echinokokkenflüssigkeit erklärte Makowski soeben von neuem für giftig. In der That vermochte Brieger daraus eine Base zu isolieren, welche bei Mäusen rasch tödlich wirkte. Ich selbst konnte durch Einspritzen frischer Echinokokkenflüssigkeit in Mengen von 5—10 ccm an den üblichen Versuchstieren keine Erkrankungserscheinungen hervorzurufen. Die Blasenflüssigkeit von Cysticercus tenuicollis wirkt nach Mourson & Schlagdenhauffen bei Kaninchen von der Bauchhöhle aus tödlich. Die Askariden des Menschen und der Haustiere enthalten eine lokal reizende Substanz. Nach v. Linstow riecht sie pfefferartig, macht ins Auge gespritzt heftige Conjunctivitis und innerlich Leibschmerzen, Erbrechen, Krämpfe, Delirien, Peritonitis, Entzündung und Abstossung der Darmschleimhaut, ja selbst den Tod. In weniger schlimmen Fällen von Erkrankung durch Spulwürmer kann es nach diesem Autor zu Verdauungsstörungen, Appetitmangel, Blässe des Gesichtes, Taubheit, Stimmlosigkeit, Sinnestäuschungen, ja Geistesstörungen kommen. Abtreibung der Würmer soll alle diese Krankheitserscheinungen beseitigen. Auch Arthus & Chanson sahen drei Personen, welche Pferdeaskariden zergliedert hatten, an Conjunctivitis und Laryngitis erkranken; 2 ccm der Leibesflüssigkeit der Spulwürmer tötete Kaninchen binnen 10 Minuten. Auch die Filarien, Trichinen und Ankylostomen scheinen Giftstoffe zu produzieren. — Die Regenwürmer sind zu gewissen Zeiten für das Geflügel giftig; einzelne Fachzoologen, wie E. Ziegler, bezweifeln dies freilich. — Ueber das Gift des Blutegels soll bei den Blutgiften gesprochen werden.

Lit. Chr. G. Stentzel, De vermium venenis pauca commentatus. Viteb. 1741. — Mourson & Schlagdenhauffen, Compt. rend. **95**, 1882, p. 793. — C. Achard, Arch. gén. de méd. [7 sér.] **22**, 1887, p. 410 u. 572 (über sogen. intoxication hydatique). — G. Reyher, D. Arch. f. kl. M. Bd. **39**, 1886, p. 31. — A. Wiltschur, D. m. W. 1893, Nr. 30—31 (hier die gesamte Lit.). — M. Debove, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. 1888, 9 mars (Echinokokkengift). — O. v. Linston, Intern. Mschr. f. Anat. u. Phys. **13**, 1896, p. 188. — Derselbe, Die Gifttiere (Berlin 1894), p. 128. — M. Pauly, Der illustr. Tierfreund 1896, p. 42 u. 79. — Arthus & Chanson, Méd. moderne 1896, p. 38. — E. Peiper, D. m. W. 1897, p. 11. — O. Schaumann & T. W. Tallquist, ebenda 1898, p. 312. — J. Guiart, Arch. des parasites **3**, 1900, p. 70. — E. Messineo & D. Calamida, Cbl. für Bakt. Abt. I, **30**, 1901, p. 346 u. 374. — J. S. Makowski, Inn. Cbl. 1904, p. 1225.

4. Auch bei einzelnen **Mollusken** finden sich Gifte, welche zur Verteidigung oder zum Fang von Nahrung benutzt werden. So sollen gewisse Nachtschnecken Nesselbatterien besitzen, was ich allerdings stark bezweifle. Nach Lo Bianco & R. Krause liefern die hinteren Speicheldrüsen von Octopus ein kleine Krebse augenblicklich lähmendes Gift. Der Seehase, Aplysia, galt ein Jahrtausend lang für giftig; Genaues über die Wirkungen seines stinkenden roten Sekretes wissen wir nicht. In der Weinbergsschnecke hat Ponderi einen für Warmblüter bei intravenöser Einspritzung tödlich wirkendes Gift nachgewiesen. Das Giftigwerden der Miesmuscheln gehört eigentlich nicht hierher, sondern in das Kapitel der Ptomaine, soll aber doch hier kurz mit abgehandelt werden. Nachdem schon 1799 eine Massenvergiftung von Menschen durch Mytilus edulis von Aurel Krause in Alaska beobachtet worden war, kamen 1885 in Wilhelmshaven wiederum solche zur ärztlichen Kenntnis und veranlassten eine genaue Prüfung der Verhältnisse und des Giftes. Die Patienten, welche durch Genuss von Miesmuscheln erkrankt waren, zeigten drei verschiedene Krankheitsbilder. Der erste Typus wies Urticaria mit Angina und Dyspnöe auf. Der zweite Typus zeigte das Bild der Cholerine. Die dritte und gerade in Wilhelmshaven häufigste Form zeigte paralytische Symptome. Schmidtmann und Virchow gaben von dieser Form folgende Schilderung. Kurz nach dem Genusse der giftigen Muscheln tritt ein Gefühl des Zusammengeschnürtseins im Halse und Munde auf und die Zähne scheinen stumpf. In Händen und Füssen macht sich Prickeln bemerkbar. Es folgt Unruhe, Aufgeregtsein, Schwindel und heftiges Erbrechen ohne Durchfall und ohne Leibschmerzen. Die Pupillen sind weit und reaktionslos. Der ganze Körper erkaltet und wird gelähmt. Schon nach wenigen Stunden kann der Tod, wohl durch Herzlähmung erfolgen. Die Sektion ergiebt Schwellung der Milz und Leber. Bei einer von Thesen 1901 beschriebenen analogen Vergiftung von acht Personen in Christiania kam es erst zu psychischer Excitation, dann zu Ataxie und peripheren Lähmungen. Der Tod erfolgte bei vollem Bewusstsein. Die Sektion ergab ausser Schwellung der lymphatischen Apparate auch Entzündung der Magen- und Dünndarmschleimhaut. Pharmakologische und chemische Versuche zur Klärung der Frage sind mehrfach gemacht worden. Besonders die Miesmuscheln aus stagnierendem, unreinem Wasser enthalten das Gift. Nach Thesen ziehen diese Tiere nämlich aus dem sie umgebenden Wasser beliebige Gifte, wie Kurare, Strychnin, Mytilotoxin an und speichern sie in sich auf. Thesen fand das Gift nicht nur in der Leber sondern im ganzen Körper der Tiere. Auch aus dem Mageninhalt der gestorbenen Patienten konnte es gewonnen werden. Auf Mäuse wirkte es kurareartig lähmend. Die chemische Reindarstellung ist von Salkowski versucht und von Brieger ausgeführt worden. Letzterer fand eine quaternäre Base, Mytilotoxin $C_6H_{15}NO_2$, aus der sich Trimethylamin abspalten lässt. Thesen konnte diese Base nicht nachweisen, bestätigt aber die Angabe Salkowskis, wonach das alkoholische Leberextrakt sich mit Salpetersäure in der Wärme grasgrün färbt. Auch andere Muscheln, wie z. B. die Auster und Herzmuschel, Cardium edule, können in ähnlicher Weise giftig werden. Bakterien brauchen dabei nicht im Spiele

zu sein. Einsetzen der giftigen Muscheln in fliessendes Wasser entgiftet sie. — Unter der Bezeichnung Knochenentzündung der Perlmutterdrechsler wurde 1869 von Englisch eine Krankheit beschrieben, welche er sechsmal zu beobachten Gelegenheit gehabt hatte, und welche der Phosphornekrose analog verläuft, nur dass sie meist nicht gerade den Kiefer, sondern irgend einen Knochen befällt. 1875 konnte Gussenbauer sechs weitere Fälle und 1885 Weiss noch vierzehn Fälle hinzufügen. Alle diese Beobachtungen wurden in Wien gemacht. Im Orte des Welthandels der Perlmutterfabrikation, in Birmingham, konnte Hirt 1877 keinen Erkrankungsfall ausfindig machen und Temme in Hartha (Sachsen) bei 90 Perlmutterdrechslern auch keinen, wohl dagegen W. Levy in Berlin 1889 fünf und Gömöry in Ungarn 1901 noch einen. Die Erkrankung betrifft besonders jugendliche Individuen. Unter reissenden Schmerzen, welche denen bei der Osteomyelitis ähnlich sind, schwillt nach mehrjähriger Beschäftigung mit dem Perlmutterdrechseln ein Knochen an, und zwar Klavikel, Unter-, Oberkiefer, alle Röhrenknochen, Metacarpus, Schulterblatt, Sternum etc. Die Krankheit kann, wenn die Arbeit ausgesetzt wird, sich zurückbilden; im andern Falle macht sie nur zeitweise Stillstand, recidiviert immer wieder und führt schliesslich zur Nekrose. Die Muscheln, welche zu der Erkrankung Anlass geben, sind 1) Margaritana s. Avicula margaritifera, die echte Perlmuschel, 2) Turbo marmoratus, Rundmund oder Burgomuschel, 3) Haliotis gigantea, das Seeohr. Der Staub, welcher beim Drechseln dieser Muscheln entsteht, besteht aus 95 % kohlensaurem Kalk und 5 % Konchyolin (Konchin von Simroth). Tieren schadet, wie Gussenbauer fand, die Einatmung des Staubes nichts. Reguläre pharmakologische Versuche über das Konchyolin liegen bisher nicht vor, wohl aber ist es vor kurzem von Wetzel eingehend chemisch untersucht und als schwefelhaltig erkannt worden. Englisch und Gussenbauer glauben an Embolien der Knochengefässe durch den von der Lunge resorbierten Staub. Hirt hält dies für unwahrscheinlich. Levy sagt, der faulende Schlamm der Schleifsteinkästen, welcher den Arbeitern beim Schleifen ins Gesicht spritzt, sei die Ursache der Erkrankung. Vielleicht enthält er Protozoën. Gute Fabrikhygiene, welche Sommerfeld 1899 noch vermisste, wird die Krankheit verschwinden lassen.

Lit. Miesmuschelverg. E. Salkowski, Virch. Arch. Bd. **102**, 1885, p. 578. — Schmidtmann, Wilhelmshavener Tageblatt, 20. Okt. 1885. — Virchow, B. kl. W. 1885, Nr. 48; Virch. Arch. Bd. **104**, 1886, p. 161. — Brieger, Ptomaine. Dritter Teil, p. 76; Virch. Arch. Bd. **112**, 1888, p. 549 u. Bd. **115**, 1889, p. 483. — M. Wolff, Virch. Arch. Bd. **104**, 1886, p. 108 (in Wilhelmshaven giebt es auch giftige Seesterne, Asterias ruber; das Vergiftungsbild ist dem durch Mytilus gleich). — Derselbe, ibid. Bd. **110**, 1887, p. 376 (neues Auftreten des Giftes in Mytilus). — Inn. Cbl. 1891, Nr. 18, p. 344 (Erbrechen, Oedeme, Spasmen durch Mytilus). — Ueber die Mytilusbazillen siehe Baumgartens Jbt. über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen Jg. **4**, 1888, p. 258. — Lindner, Bakt. Cbl. **3**, 1888, p. 352. — W. Permewan, Lancet 1888, II, p. 568. — A. Lustig, Arch. ital. de Biol. **10**, 1889, p. 393 (Mytilusbakterien). — S. Jourdain, Compt. rend. **112**, 1891, p. 106. — A. T. Rochebrune, Revue scientif. juin 1895. — J. Thesen, Tidskr. for norske laegeforening 1901, Nr. 20—22; Norsk med. Ark. 1902, Nr 6; Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 311.

Perlmuschelgift. Englisch, Wiener med. Presse 1869; Wiener med. Wochenschr. 1870. — Gussenbauer, Langenbecks Arch. f. klin. Chir. Bd. **18**, 1875. — Weiss, Wiener med. Wochenschr. 1885. — Fischer, Zwei Fälle von

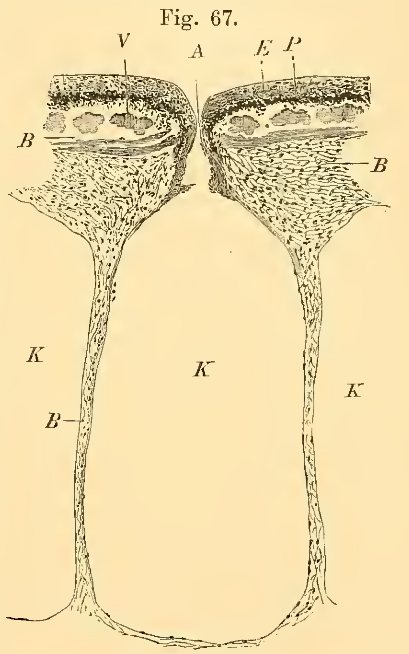
recidivierender Knochenentzündung der Perlmutterdrechsler. Inaug.-Diss. Berlin 1888. — W. Levy, B. kl. W. 1889, p. 973. — G. Wetzel, Z. f. physiol. Ch. Bd. 29, 1900, p. 386. — Fürth, l. c. p. 466. — Th. Sommerfeld, Z. f. Arbeiterwohlf. 1899, Nr. 16. — Col. Gömöry, W. m. W. 1901, Nr. 13 u. 14. — O. Römer, Ueber den feineren Bau einiger Muschelschalen. Diss. Rostock 1903 (mit 3 Taf.).

5. Die reizenden Gifte der Amphibien.

Es kommen sowohl die Anuren, d. h. schwanzlosen Amphibien, als die Urodelen, d. h. geschwänzten Amphibien, in Betracht. Da die Gifte der einzelnen Ordnungen nicht identisch sind, müssen wir sie einzeln besprechen.

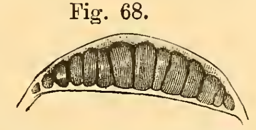
1. Alle **Bufoniden** oder **Kröten** besitzen in der Haut zahlreiche Giftdrüsen, welche die Haut warzenartig gerunzelt erscheinen lassen und namentlich in der Schläfengegend Wülste bilden, die man als Parotiden bezeichnet. Unsere Abb. Fig. 67 zeigt uns einen Querschnitt durch die Parotis der gemeinen Kröte, Bufo vulgaris s. cinereus, 35fach vergrössert, und Fig. 68 einen solchen durch die Parotis der tropischen Bufo agua in kaum vergrössertem Massstabe (1,5 : 1), beide nach Seeck. E = Epidermis; P = Pigmentschicht; V = Kalkablagerungen in die obere Cutisschicht; B = Bindegewebe; K = Giftdrüsenfollikel, dessen Inhalt ausgepinselt ist; A = Drüsenausführungsgang. In Fig. 68 sieht man die dicht nebeneinander stehenden Drüsen, prall gefüllt mit dem festgewordenen Sekret. Die Gesamtheit dieser Drüsen nennt man Parotis. Näheres über das anatomische Verhalten der Giftdrüsen findet sich bei Seeck. Hier nur die Bemerkung, dass bei der Unke, Bombinator igneus und B. pachypus, die Parotis fehlt. Von uns sonst interessierenden Kröten nenne ich Bufo calamita, die Kreuzkröte; Bufo viridis Laur. s. Bufo variabilis Gm., die grüne italienische Kröte. Als der vorhin genannten Unke nahestehend verdient die Knoblauchskröte, Pelobates fuscus, und die Geburtshelferkröte, Alytes obstetricans, Erwähnung. Der Glaube des Volkes, dass die Kröten willkürlich ihr Gift auf den Gegner spritzen könnten, ist wohl unrichtig, obwohl er noch neuerdings in P. Schultz einen Vertreter gefunden hat. Sicher bewiesen ist nur, dass das die Drüsen im Sommer prall füllende Sekret spritzend zu Tage tritt, wenn die sich aufblähenden und den Kopf

Fig. 67.



Querschnitt durch einen Drüsenfollikel der Parotis von Bufo cinereus, stärker vergrössert.

Fig. 68.



Querschnitt durch die Parotis von Bufo agua, ganz schwach vergrössert.

nach vorn krümmenden Tiere gewaltsam, z. B. mit einer Zange, gefasst werden. Schon oft hat man versucht den wirksamen Stoff des Krötengiftes chemisch rein darzustellen. Ich nenne die Arbeiten von Fornara, Casali, Calmels. Fornara nannte es Phrynin, Casali Bufidin; Calmels will es als aus Methylkarbylamin und Isocyanessigsäure bestehend erkannt haben. Eine wirklich erschöpfende Untersuchung hat erst Faust angestellt und zwar mit dem Gifte von 2000 Exemplaren von Bufo vulgaris. Es gelang ihm, aus dem Sekrete zwei Stoffe rein darzustellen, nämlich das zur Digitalingruppe gehörige Bufotalin und das qualitativ ebenso, quantitativ aber viel schwächer wirkende Bufonin. Das Bufotalin hat die Formel $C_{34}H_{46}O_{10}$. Es löst sich in Wasser nur 2,5 : 1000, in Chloroform, Alkohol, Eisessig und Aceton aber leicht. Es reagiert sauer und bildet mit Alkalien in Wasser leichtlösliche Salze. Das Kalcium- und Baryumsalz sind schwer löslich. Ein gutes Fällungsmittel des Bufotalins ist das Tannin. Mit konz. Schwefelsäure und Bromkalium nimmt das Bufotalin eine dunkelbraunrote Farbe an. Das Bufonin hat die Formel $C_{34}H_{54}O_2$. Es löst sich leicht in Chloroform und heissem Alkohol, aber schwer in kaltem Alkohol, in Aether und in Wasser. Säuren und Alkalien lösen es nicht. Es ist im Drüsensekret in Form einer Emulsion vorhanden und bedingt das milchartige Aussehen desselben. Bei Unterschichtung der Chloroformlösung mit konz. Schwefelsäure färbt sich das Chloroform purpurrot und die Schwefelsäure fluoresziert grünlich. Mit Essigsäureanhydrid und konz. Schwefelsäure färbt sich das Bufonin ähnlich wie Cholesterin. Das Bufotalin besitzt ausser der schon erwähnten sehr starken digitalinartigen Wirkung auf das Herz auch noch starke lokal reizende Wirkungen auf die verschiedensten damit in Berührung kommenden Schleimhäute. So wurde Faust beim Pulverisieren der im Vakuum getrockneten Substanz von krampfhaftem Niesen befallen, das 10 bis 15 Minuten anhielt. Gleichzeitig verspürte er einen länger als 2 Stunden anhaltenden kratzenden Geschmack und Reiz im Munde. Die Absonderung der Nasenschleimhaut war stark vermehrt. Seit Gratiolet & Cloëz (1851) ist diese Wirkung am Krötengift schon von vielen Experimentatoren und auch von mir selbst unfreiwillig wahrgenommen worden. Recht bemerkenswert ist die Wirkung des Krötengiftes und des reinen Bufotalins aufs Auge. Bei grossen Dosen kommt es zu heftiger entzündlicher Reizung der Bindehaut und Kornea, welche Eisbehandlung nötig macht. Bei kleinen Dosen tritt die für mehrere Glieder der Digitalingruppe nachweisbare Digitalinanästhesie ein. Fornara fand schon 1872, dass das Krötengift aufs Auge eine merkwürdige anästhesierende Einwirkung hat. Staderini bekam 1888 eine Frau in Behandlung, der bei dem Versuche, eine Kröte mit einer alten grossen Schere zu fassen, ein Tröpfchen des Giftes ins Auge gespritzt war. Nach der Einspritzung war nicht nur opalesierende leichte Hornhauttrübung sondern auch Parese aller Augenmuskeln einschliesslich des Levator palpebrae sup. eingetreten. Bei der Untersuchung erwies sich die Kornea als völlig gefühllos. Binnen 2 Tagen erfolgte Heilung. Staderini stellte fest, dass das Gift auch im getrockneten Zustande seine anästhesierende Wirkung monatelang bewahrt. Zum Zweck der Hervorrufung von lokaler Anästhesie experi-

mentierte er mit einer filtrierten 2%igen Lösung des Giftes in Wasser. 5 Minuten nach der Einträufelung dieser Lösung ist bei Tieren die Bindehaut und Kornea in ihrer ganzen Dicke anästhetisch und dies für 4—5 Stunden. Dabei tritt mässige Konjunktivalhyperämie und mitunter sehr leichte Hornhauttrübung auf, welche auf Einwanderung weniger Zellen beruht und stets nach 24 Stunden wieder schwindet. Die 1%ige Lösung macht fast keine Reizung und vollkommene Anästhesie; die Iris bleibt jedoch sensibel. Tenotomie ist nur nach subkonjunktivaler Injektion einiger Tropfen schmerzlos. Applikation des frischen oder getrockneten Giftes ohne Verdünnung ruft heftige Reizung und wochenlang dauernde Hornhauttrübung hervor. Im menschlichen Auge bewirkt die 1%ige Lösung innerhalb 1/4 Stunde totale Hornhaut- und Konjunktivalanästhesie ohne nennenswerte Reizung und dies für 5 Stunden; jedoch ist auch nach 24 Stunden noch die Verminderung der Hornhautsensibilität zu konstatieren. Gleichzeitig ist der intraokuläre Druck vermindert; Pupille und Akkommodation erleiden keine Veränderung, ebensowenig die äusseren Augenmuskeln. Froschmuskeln mit der Lösung imbibiert, verlieren schnell ihre Kontraktilität. Die Mundschleimhaut Staderinis mit etwas pulverisiertem Gift in Berührung gebracht, wurde anästhetisch für 5 Stunden. Subkutane Injektion bei Hunden bewirkt im Umkreise von 2,5 cm Anästhesie der Haut für 2 1/2 Stunden; war die Dosis grösser als 1 cg, so traten Vergiftungserscheinungen auf. Die örtlichen wie auch die allgemeinen Erscheinungen sind nach Staderini ganz dieselben wie die durch einzelne Schlangengiftarten. Versuche mit einem wohl weniger reinen Präparate, als Faust es sich dargestellt hatte, hat kürzlich Krakow gemacht; aber auch damit liess sich die für Digitalin charakteristische Blutdrucksteigerung und zentrale Pulsverlangsamung hervorrufen, sowie sogar systolischer Herzstillstand. Auch lokale Anästhesie trat danach ein. Gegen ihr eigenes Gift sind die Kröten relativ immun, während Frösche gegen Krötengift sehr empfindlich sind. Ein wenig vom Gift oder einer ihm nahe verwandten Substanz scheint auch im Blute enthalten zu sein, da Phisalix & Bertrand Frösche nach Einspritzen von Krötenblut oder alkoholischem Auszuge von Krötenblut zu Grunde gehen sahen. Einspritzen von Chlorbaryum veranlasst bei den Kröten, wie ich fand, eine reichliche Absonderung des milchweissen Sekretes aus allen Giftdrüsen; Kurare hebt diese Wirkung auf. Wie Pröscher fand, ist eine Immunisierung gegen Krötengift möglich. Wie gegen ihr eigenes Gift, so sind die ausgewachsenen Kröten (aber nicht ihre Larven) auch gegen andere Stoffe der Digitalingruppe, wie ich fand, und wie Heuser bestätigt hat, wenig empfindlich. Nach letzterem Autor sind sie auch gegen Physostigmin, Muskarin und Alkohol recht resistent. Uebrigens bezieht sich alles Gesagte nur auf die eine Gattung Bufo. Bombinator igneus enthält nach Pröscher ein anderes Gift, das Phrynolysin, welches erst agglutinierend, dann hämolytisch wirkt. Daneben ist ein zweites flüchtiges nach Knoblauch riechendes Gift vorhanden, dessen Einatmung bei empfindlichen Personen Niesen und Schnupfen hervorruft. — Von Schweinen und Igeln, welche bekanntlich beissend schmeckende Substanzen lieben, werden Kröten gefressen, von anderen Tieren aber gemieden. Innerliche Darreichung von Krötenhautauszügen bei Hunden

ruft meist ausser Erbrechen keine schwereren Erscheinungen hervor. In den Tropen, die so zahllose furchtbare Giftstoffe erzeugen, scheint auch das Lurchgift in verstärkter Kraft aufzutreten. Alexander Pagenstecher berichtet in seiner „Allgemeinen Zoologie“ folgendes über das Gift von amerikanischen Arten der Gattung Pelobates. „Nach neuerdings durch den Botaniker André bestätigten Mitteilungen von Saffray wird in den Urwäldern der Gebirge der Sierra Templada von Neu-Granada bis zu 2000 Meter Höhe, wenige Grade vom Aequator, von den Choco-Indianern der Saft einer Pelobatesart benutzt. Das vorsichtig mit Blättern ergriffene Tier wird in einem Bambusrohr bewahrt, und, wenn man das Gift verwenden will, daran oder an einem Zweig über Feuer gehängt. Das Tier bedeckt sich dann mit einem gelben Saft, welcher abtropft und in untergestellten Schälchen gesammelt oder abgekratzt und in kleine Töpfchen gebracht wird, worin er allmählich die Konsistenz des Kuraregiftes annimmt. Das Tier kann später nochmals verwendet werden. Das Gift wird auf die Spitzen der Pfeile gestrichen, welche mit dem Blasrohr auf das Wild abgeschossen werden. Es tötet den kleinen Hirsch in 2—4 Minuten, den Jaguar in 4—8 Minuten.“ Nach anderen Quellen handelt es sich um das Gift der Kröte Phyllobates melanorchinus. Es soll wie Kurare wirken und selbst den Menschen rasch töten.

Nachw. Casali und Capparelli isolierten das Phrynin z. B. nach Stas-Otto. Wir haben uns an die Angaben von Faust zu halten.

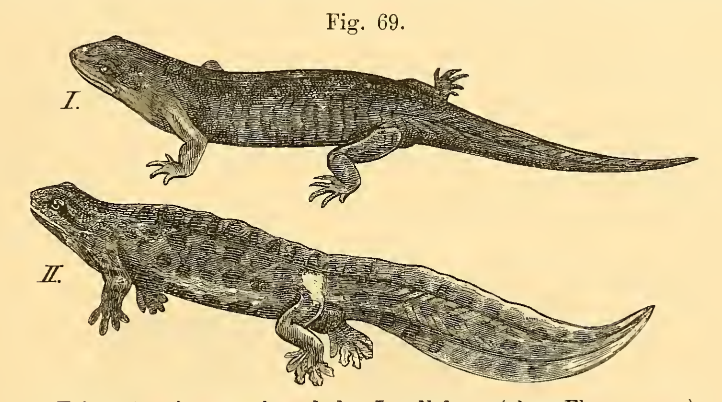
Lit. Godefridus Steghius, Ars medica (1605), p. 360. — P. Gratiolet & S. Cloëz, Compt. rend. **32**, Nr. 16, 21 avril 1851 und **34**, Nr. 19, Mai 1852. — Gemminger, Illustr. med. Ztg. Bd. **1**, 1852, p. 355; Frorieps Tagesber. Nr. 635; Zool. Bd. **3**, 1852. — Vulpian, Compt. rend. de la soc. de biol. 1854, p. 133 und 1856, p. 124. — Zalesky, Hoppe-Seylers med.-chem. Untersuchungen (Berlin 1866—1871), p. 85. — Dom. Fornara, Studii sperimentali sopra l'azione dell' Upas Antiar e del veleno del Rospo. Genova 1872. — Casali, Rivista clin. di Bologna 1873, Nr. 10, p. 297. — Fornara, Journ. de Thérap. **4**, 1877, p. 882 u. 929. — Calmels, Arch. de physiol. norm. et pathol. [3 sér.] **1**, 1883, p. 322; Compt. rend. **98**, 1884, p. 436. — Kobert, Sitz.-Ber. der Dorpater Naturforscherges. Bd. **9**, April 1889, p. 63. — Paul Schultz, Arch. f. mikr. Anat. Bd. **34**, 1889, p. 11. — Staderini, Ann. di Ottalmol. **17**, 1889, fasc. 5—6. — Osc. Seeck, Ueber die Hautdrüsen einiger Amphibien. Diss. Dorpat 1891. — M. Heidenhain, Würzburger Phys.-med. Sitz.-Ber. 25. Febr. 1893. — Phisalix & Bertrand, Compt. rend. **116**, 1893, mai; Arch. de Physiol. norm. et pathol. [5 sér.] **5**, 1893, p. 511. — Pugliese, Virch. Jbt. 1893, I, p. 423; Arch. di Farmacol. e Terap. **2**, 1894, p. 321 (das Krötengift soll aus Blut Methämoglobin und Hämatin bilden). — Edw. S. Faust, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 278 u. **49**, 1902, p. 1. — C. Phisalix & G. Bertrand, Compt. rend. **135**, 1902, p. 46. — G. Bertrand, ebenda **135**, 1902, p. 49. — Pröscher, Hofmeisters Beiträge Bd. **1**, 1902, p. 575. — Heuser, Arch. internat. Pharm. **10**, 1902, p. 483. — N. Krakow, Russky Wratsch 1904, Nr. 21.

Anhang. Die **Frösche** haben in ihrer Haut ebenfalls Drüsen verschiedener Art. Paul Bert will 1882 die Entdeckung gemacht haben, dass sich durch mechanische Reizung der drüsenreichen Haut am Halse des Frosches eine Flüssigkeit gewinnen lässt, von welcher schon ein Tropfen bei Sperlingen oder sogar bei Fröschen subkutan eingespritzt Herzstillstand in Systole in der Weise des Digitalins hervorruft. Auf Schleimhäute z. B. des Auges gebracht, soll dies Gift eine heftige Entzündung erregen. Ich bezweifle die Bertschen Angaben, obwohl sie von Dutartre bestätigt worden sind.

Lit. P. Bert, Compt. rend. de la soc. biol. 1885, p. 524. — Abel Dutartre, Compt. rend. T. **110**, 1890, p. 199.

2. Das Gift der **Tritonen** stammt aus Drüsen, welche denen der Kröten nicht unähnlich sind, nur dass ihre Menge und Grösse geringer ist. Der bei uns fast ausschliesslich in Betracht kommende Vertreter dieser Gruppe der geschwänzten Amphibien sind der Kammmolch oder Wassersalamander, Triton cristatus Laur., sowie die ihm nahestehenden Arten Triton taeniatus (siehe Fig. 69), T. helveticus und T. alpestris. Das Gift dieser drei Tierarten ist weder mit dem der Kröten noch mit dem des gleich zu besprechenden Feuersalamanders identisch, sondern weniger wirksam; auch tötet es nicht unter Krämpfen, sondern unter Lähmungserscheinungen. Seine lokale Wirkung ist aber nicht unbedeutend. Vulpian berichtet, dass ihm eines Morgens ein kleiner Tropfen davon in das eine Nasenloch und ein anderer in ein Auge gelangte. Sofort erfolgte heftiger Schmerz

Fig. 69.



I. Triton taeniatus während des Landlebens (ohne Flossensaum).
II. Dasselbe Tier während des Wasserlebens (mit Flossensaum). Beide in natürlicher Grösse nach v. Kennel.

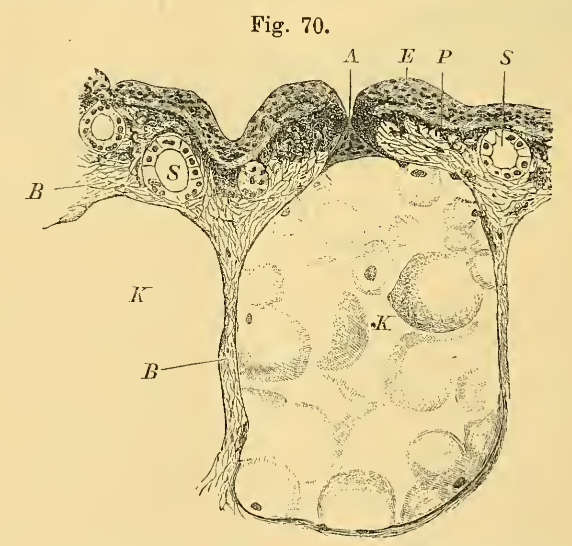
des sich rötenden Auges. Bald schwoll dasselbe so an, dass es nicht mehr geöffnet werden konnte. Zugleich trat ein unerträgliches Kitzeln in der Nase ein, welches unaufhörliches Niesen zur Folge hatte. Kaltes Wasser wirkte auf die Entzündungserscheinungen lindernd, aber der Schmerz hielt 11 Stunden an. Nach Capparelli löst das Gift des Wassersalamanders, welches zum Teil saurer Natur und in Aether löslich sein soll wie das des Erdsalamanders und das gewisser Schlangen, bei Einführung ins Blut auch im neutralisierten Zustande zahlreiche Blutkörperchen auf, was wir ebenfalls als eine lokale Wirkung deuten müssen. Ausserdem lähme es die motorischen Nerven und wirke aufs Herz wie Digitalin. Während fast alle Tiere davor eine Scheu haben, Salamander zu fressen, thun es die Ratten nach Vulpian ohne Schaden. Ueber die Veränderungen der Giftdrüsen während des Sekretionsaktes beim Pseudotriton, Spelerpes fuscus, hat Trambusti Untersuchungen angestellt. Danach sind die Kerne der Drüsenzellen bei der Giftabsonderung wesentlich mit beteiligt. Sie schwellen im ersten Stadium der Absonderung an, dann wieder ab. „Das Sekretionsmaterial scheint in den Kernen eine vorbereitende Veränderung

zu erfahren, bevor er durch das Zellprotoplasma weiter verarbeitet und schliesslich ausgeschieden wird.“ An demselben Tier haben Benedicenti & Palledro weitere Versuche angestellt. Die Giftdrüsen sitzen spärlich am Hinterkopf und Rücken, reichlich auf der Dorsalseite des Schwanzes. Auf elektrische Reize hin wird es reichlich abgesondert und stellt wie bei unserem Triton eine sauer reagierende dicke Milch dar, deren giftiges Prinzip in den sauren Aetherauszug übergeht. Die Wirkung ist wie beim Tritonengift eine hämolytische und lokal schleimhautreizende. Subkutan eingespritzt wirkt es auf Atmung und Herzthätigkeit zuerst erregend, dann lähmend. Die Speichelsekretion wird auch bei nicht lokaler Applikation stark vermehrt. Die motorischen Centra der Körpermuskeln werden sub finem gelähmt. Die Sektion ergiebt Hyperämie des Darmkanales und Blutaustritte in die Lunge.

Lit. Vulpian, Mém. de la soc. de biol. 1856, p. 122 (behandelt auch Salamandergift). — Zalesky, siehe oben. — Calmels, siehe oben. — Capparelli, Arch. ital. de Biol. 4, 1883, p. 72. — A. Trambusti, Virch. Jbt. 1895, I, p. 179. — Benedicenti & Palledro, Arch. ital. de Biol. 32, 1899, p. 135.

3. Das Gift der **Salamander** hat schon die Aufmerksamkeit der Alten erregt. Die ersten exakten Versuche darüber machte schon 1876 Laurentius, welcher mittels des Hautsekretes des Feuersalamanders, Salamandra maculosa, Tod von Säugetieren unter Opisthotonus hervorrief. Unsere Abb. Fig. 70 zeigt bei 40facher

Fig. 70.



Querschnitt durch einen Drüsenfollikel der Parotis von Salamandra maculosa.

Vergr. einen Querschnitt durch einen Follikel der Parotis dieses Tieres. E = Epidermis, P = Pigmentschicht, B = Bindegewebe, S = Schleimdrüse, K = Körnerdrüse oder Giftdrüse, in welcher die Bildung von Gift im Gange ist, deren optischer Ausdruck in akutem Zerfall befindliche Zellen und Kerne sind. Der Ausführungsgang des Follikels liegt bei A. Das Sekret der Schleimdrüsen darf mit dem der Giftdrüsen nicht verwechselt werden, das wir zuerst besprechen. Die ersten chemischen

Untersuchungen stammen von Zalesky (unter Hoppe-Seyler); sie wurden von Faust zum völligen Abschluss gebracht. Zalesky erkannte bereits, dass das Sekret trotz seiner sauren Reaktion eine wirksame Base enthält. Er isolierte dieselbe und nannte sie Samandarin. Aber erst Faust gelang es dieses Alkaloid in Gestalt seiner Salze zur Krystallisation zu bringen. Das aus 800 Feuersalamandern dargestellte Sulfat des Samandarins krystallisiert gewöhnlich in kleinen, meistens büschel- oder sternförmig gruppierten, krystallwasserfreien Nadeln, aber auch in feinen, bis 1 ½ cm langen schönen Nadeln mit Krystallwasser, die an der Luft verwittern. Aus den bei der Elementaranalyse erhaltenen Daten ergiebt sich die Formel $(C_{26}H_{40}N_2O)_2 . H_2SO_4$. Nach Umwandeln des Sulfats in das Hydrochlorat wurde durch Fällen mit Platinchlorid und Trocknen im Vakuum ein Samandarinchloroplatinat von der Formel $(C_{26}H_{40}N_2O)_2 . PtCl_4$ erhalten. Beim Behandeln der wässerigen Lösung des Samandarinsulfats mit Soda- oder Natronlauge fällt die freie Base als schwach gelblich gefärbtes Oel aus, das auch nach 14tägigem Stehen im Eisschrank nicht erstarrte. Die spezifische Drehung des Sulfats wurde zu — 53,69° berechnet. Beim Sieden des Sulfats mit konz. Salzsäure erhält man zuerst eine violette, dann eine tiefblaue Lösung. Ein zweites Alkaloid, das Samandaridin, erhielt Faust in Form eines sehr schwer löslichen Sulfats, als er nach der Fällung mit Phosphorwolframsäure und der Zersetzung des Phosphorwolframsäureniederschlages mittels Barythydrat das mit Schwefelsäure neutralisierte Filtrat des Barytniederschlages stark einengte. Demselben kommt die Formel $(C_{20}H_{31}NO_2)_2 . H_2SO_4$ zu. Dasselbe krystallisierte in rhombischen Plättchen oder Täfelchen. Es ist in Wasser und Alkohol sehr schwer löslich und optisch inaktiv. Beim Kochen mit Salzsäure verhält es sich wie das Samandarin. Bei der trockenen Destillation mit Zinkstaub lieferte das Samandarin ein stark alkalisch reagierendes Destillat. Die saure Lösung des letzteren wurde nach dem Behandeln mit Aether und Tierkohle mit Platinchlorid versetzt. Das Doppelsalz schmolz bei 261° und enthielt 27,36% Pt. Dieses charakterisiert den Körper als Isochinolin. Bisher nahm man an, dass nur im Pflanzenorganismus den Chinolinderivaten angehörende giftige Alkaloide gebildet werden, nun ist diese Fähigkeit auch für den tierischen Organismus dargethan. Samandarin und Samandaridin unterscheiden sich dadurch, dass das erstere eine Methylpyridingruppe mehr zu enthalten scheint. — Die Wirkung des Samandarins ist viel stärker als z. B. Phisalix angegeben hat. Faust fand, dass beim Hunde bereits 0,7—0,9 mg des salzsauren Salzes pro kg Körpergewicht heftige allgemeine Krämpfe und Tod durch Atemlähmung herbeiführen. Kaninchen waren sogar noch empfindlicher. Das ganze Vergiftungsbild ähnelt dem der Lyssa. Beim Samandarin sowohl als beim Lyssagift kommt es zunächst zu motorischer Unruhe, Steigerung der Sekretionen und der Reflexerregbarkeit. Auf dieses Prodromalstadium folgt bei beiden Vergiftungen ein Irritationsstadium mit keuchender Respiration, Dyspnöe und Konvulsionen, welche allmählich den ganzen Körper befallen. Nun folgt ein paralytisches Stadium, welches unter totaler Lähmung tötet. Chloralhydrat hebt die Konvulsionen auf und wirkt dadurch lebensrettend. Eine Gewöhnung an die sonst letale Dose liess sich mit Hilfe von Chloralhydrat bei Kanin-

chen herbeiführen. Bei Blutdruckversuchen ergab sich im Irritationsstadium auch bei gleichzeitiger Anwendung von Kurare eine Blutdrucksteigerung. Faust setzt das Samandarin in die pharmakologische Gruppe des Pikrotoxins, Cicutoxins, Koriamyrtins, Digitaliresins und Toxiresins; jedoch unterscheidet sich die Wirkung des Samandarins dadurch von der aller genannten Substanzen, dass hier die Krämpfe mit wirklichen Tetanusanfällen untermischt sind. Das Samandaridin wirkt qualitativ wie Samandarin, quantitativ aber viel schwächer. Soweit die Angaben von Faust. Von den Ergebnissen der Prüfung des Salamandergiftes anderer Autoren auf seine Wirkung ist noch nachzutragen, dass nach Dutartre eine hämolytische Wirkung vorhanden ist, sowie dass nach innerlicher Verabfolgung Erbrechen auftritt. Für uns hier hat die lokale Wirkung des in Rede stehenden Giftes viel mehr Interesse als die vom subkutanen Gewebe aus. Dieselbe ist für die Schleimhäute des Mundes, der Nase und des Auges mindestens eben so reizend als die des Krötengiftes, woher es mir durchaus angezeigt scheint, das Salamandergift neben dem der Kröten und Molche abzuhandeln. Durch Einspritzungen von Muskarin konnte Jordan die Salamander zu einer Hypersekretion von Gift veranlassen, während auf Kröten das Muskarin nicht so einwirkt. Nach Phisalix hat der Salamander neben dem sauer reagierenden Gift der Giftdrüsen noch Schleimdrüsen, deren Sekret alkalisch ist, aber auch giftig wirkt und zwar lähmend. Das Centrum der Sekretion beider Drüsenarten liegt im Grosshirn. Unsere Abb. Fig. 70 zeigt neben den Giftdrüsen auch die Schleimdrüsen, wie ich schon oben bemerkt habe. Im Gegensatz zu den Kröten vermag der Feuersalamander sein Gift willkürlich, sei's zur Verteidigung, sei's zur Betäubung seiner Beute fussweit wegzuspritzen. Nachdem Phisalix die Giftigkeit des Krötenblutes nachgewiesen hatte, hat er auch das Salamanderblut geprüft und gefunden, dass 2 cm davon, einem Frosche eingespritzt, Muskelzittern und nachfolgende Lähmung verursachen. Nach 6—12 Stunden kann Erholung eintreten. Mit Contejean hat derselbe Autor nachgewiesen, dass der Feuersalamander nicht nur gegen Kurare immun ist, sondern dass sogar sein Serum auch Frösche gegen Kurare immunisiere. Heuser konnte bestätigen, dass man zur Kurarisierung von Salamandern 100mal mehr Curarinum sulfuricum braucht als zur völligen Lähmung von Fröschen. Andererseits konnte er die Angabe, dass Salamanderserum auf Frösche immunisierend wirkt, als irrig nachweisen. Eine Untersuchung des Giftes des Alpensalamanders, Salamandra atra Laur., hat kürzlich Netolitzky ausgeführt. Das Sekret der Giftdrüsen dieser Tierart riecht auffallend nach Moschus. Das wirksame Prinzip ist im Gegensatz zu den beiden Alkaloiden von Faust in Aether löslich. Netolitzky nennt es Samandatrin. Das Alkaloid giebt beim Kochen mit konz. Salzsäure nach 24stündigem Stehen prachtvolle Blaurotfärbung, wodurch seine Verwandtschaft mit dem Samandarin bewiesen wird. Das sehr bitter schmeckende Sulfat krystallisiert gut; es hat wahrscheinlich die Formel $(C_{21}H_{37}N_2O_3)_2 . H_2SO_4$. Eine lokal reizende Wirkung auf die Schleimhaut des Auges kommt ihm nicht zu; auch eine Herzwirkung ist nicht vorhanden. Das Alkaloid wirkt auf das Centralnervensystem in der Weise des Samandarins, nur schwächer; es veranlasst demgemäss die heftigsten Krämpfe und tötet durch Atemlähmung.

Nachw. Man hat nach den bei Faust und Netolitzky sich findenden Angaben zu verfahren.

Lit. J. N. Laurentius, Specimen medicum exhibens synopsin reptilium emendatum cum experimentis circa venena et antidota reptilium austriacorum (Viennae 1768), p. 158. — Gratiolet & Cloëz, Compt. rend. **32**, 1851, p. 592; **34**, 1852, p. 729. — Vulpian, siehe oben. — Albini, Verhdl. d. k. k. zool. bot. Ges. zu Wien 8, 1858. — Zalesky, siehe oben. — C. Phisalix, Compt. rend. **109**, 1889, p. 405. — Phisalix & Langlois, ebenda **110**, 1890, p. 482. — Phisalix, Compt. rend. de la soc. de biol. **42**, 1890, p. 225. — Abel Dutartre, Compt. rend. **110**, 1890, p. 199. — Seeck, siehe oben. — P. Schultz, siehe oben. — Phisalix & Contejean, Compt. rend. **119**, 1894, p. 434. — Edw. S. Faust, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 229 u. Bd. **43**, 1900, p. 84. — Heuser, Arch. internat. Pharmacod. **10**, 1902, p. 494. — Fritz Netolitzky, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 118.

6. Die Gifte der Saurier.

Von den Sauriern oder Echsen hat man in früheren Zeiten mehrere wie z. B. den Gecko, den Leguan, den Stellio vulgaris und den Scincus officinalis für giftig gehalten, ohne dass sie es sind. Unter den Eidechsen finden sich jedoch unzweifelhaft giftige, von denen Heloderma horridum Wiegm. und H. suspectum Cope die wichtigsten sind. Da sie nur in Mexiko und im Südwesten der Union vorkommen, können wir uns kurz fassen. Unterhalb der Unterkieferäste liegen bei der letztgenannten Art grosse Giftdrüsen, von denen aus Kanäle in den Unterkieferknochen führen, wo sie sich verzweigen und mit einem Aste an der Basis jedes der gefurchten Zähne münden. Santesson gewann das Gift in der Weise, dass er das Tier in einen reinen Schwamm beissen liess. Die chemische Untersuchung ergab, dass Nukleine und Albumosen die Träger der Giftwirkung sind. Nach Versuchen an Fröschen, Mäusen und Kaninchen wirken diese Giftstoffe nach der Resorption lähmend, und zwar ist die Lähmung zunächst rein central; später gesellt sich auch noch kurareartige Lähmung der Enden der motorischen Nerven hinzu. Vor der Resorption kommt schon eine lokale Reizwirkung, sich äussernd in Ekchymosen, Oedemen und Brüchigwerden der Muskulatur der Umgebung zu stande. Bei Fröschen kommt es auch zu Herzlähmung, während bei den Warmblütern Lähmung des Atemcentrums den tödlichen Ausgang bedingt. So wird es verständlich, dass die von Heloderma gebissenen kleinen Säugetiere zu Grunde gehen. — Die amerikanische Krötenechse, Phrynosoma cornutum, spritzt zu ihrer Verteidigung nach O. P. Kay Blut aus den Augen. Ob dieses giftig ist, ist nicht bekannt.

Lit. C. G. Santesson, Nord. med. Ark. [N. F.] 8, 1897, Nr. 5 (mit Bildn. älterer Lit.). — Alfr. Dugés, Cinquantenaire de la soc. de biol. 1899, p. 134 (mit Abb. der Giftdrüse). — A. B. Griffiths, Compt. rend. **119**, 1894, p. 912 (die kleine amerikanische Eidechse Diemyctylus bildet einen zur Harnsäuregruppe gehörigen roten Farbstoff).

7. Die Gifte der Schlangen.

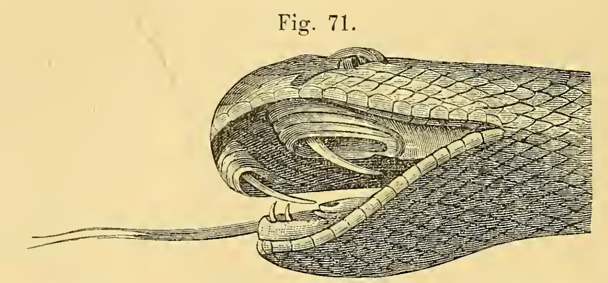
Zoologisches. Wir teilen nach altem Herkommen die uns interessierenden giftigen Schlangen in Proteroglypha und in Soleno-

glypha. Beide haben im Oberkiefer zwei zurückschlagbare Giftzähne (Fig. 71); aber bei den Solenoglyphen fliesst das Gift durch einen im Innern des Zahnes befindlichen Giftkanal in die Wunde, während bei den Proteroglyphen der Kanal in den Zähnen nicht geschlossen ist, sondern eine offene Rinne bildet. Von jeder der beiden Gruppen haben wir je zwei Unterabteilungen zu berücksichtigen. Die Proteroglyphen zerfallen in Elapiden und Hydrophiden, die Solenoglyphen in Viperiden und Krotaliden.

Die Elapiden oder Prunknattern sind Landbewohner mit seitlichen Nasenlöchern und drehrundem Schwanze. Ich nenne: Elaps corallinus, die Korallenschlange, in Südamerika; Naja tripudians, die ostindische Brillenschlange; Naja haje, die Schlange der Cleopatra, in Aegypten; Bungarus coeruleus, die Kraitschlange, in Ostindien und Java; Pseudechis porphyriacus, die schwarze Schlange Australiens.

Die Hydrophiden oder Seeschlangen leben im indischen und stillen Ozean. Die Nasenlöcher sehen nach oben; die Schwanzwirbel

Fig. 71.



Zurückgeschlagene Giftzähne einer Giftschlange aus St. Francisco, je von einer Schleimhautfalte umgeben.

sind seitlich zusammengedrückt. Sie gebären lebendig. Hierher gehören: Pelamis bicolor, im grossen Ozean; Platurus fasciatus, im indischen Meere.

Zu den Krotaliden, die zwischen Auge und Nasenloch eine Grube haben, gehört Crotalus horridus, die südamerikanische Klapperschlange; Crotalus durissinus, die nordamerikanische Klapperschlange; Lachesis muta, der Buschmeister, in Südamerika; Bothrops lanceolatus, die Lanzenschlange, in Martinique; Trichonocephalus contortrix, die Mokasinschlange Nordamerikas; Trichonocephalus atrox, Tr. brasiliensis, Tr. piscivorus; Trimeresurus viridis, die Habusschlange in Ostindien und China.

Die Viperiden haben zwischen Auge und Nasenloch keine Grube, sind sonst aber den Krotaliden ähnlich. Hierher gehört Cerastes aegyptiacus, die Hornviper, im nordöstlichen Afrika; Clotho arietans, die Puffotter, in Südwestafrika; Daboia Russellii, in Vorder- und Hinterindien; Pelias berus Merr. s. Vipera berus Daud, die Kreuzotter; Vipera aspis Merr. s. Vipera Redii Fitz., in den Mittelmeerländern; Vipera ammodytes, die Sandviper, ebenda.

Aet. Für das deutsche Sprachgebiet kommen allerhöchstens drei Giftschlangen in Betracht. Die Aspisviper kommt in der Schweiz, im südlichen Oesterreich, in Lothringen in der Umgebung von Metz, in Baden, in der Pfalz und im südlichen Bayern vor. Ihr Biss gilt für etwas weniger gefährlich als der der Kreuzotter. Die Sandviper kommt im Deutschen Reich nicht vor, wohl aber in Oesterreich, namentlich in Dalmatien. Sie ist gefährlicher als die Kreuzotter. Die Kreuzotter ist über fast ganz Europa und Westasien verbreitet. Obwohl sie die Wärme liebt, findet sie sich doch selbst in Norwegen noch vor. In Deutschland ist besonders das Königreich Sachsen reich daran, wo allein in der Amtshauptmannschaft Oelsnitz binnen der 5 Jahre 1889 bis 1893 nicht weniger als 13452 Stück eingeliefert wurden. Die Weibchen sind oft viel grösser als die Männchen und fast ganz schwarz (Pelias prester). Auch eine kupferfarbene Varietät kommt vor. Die aus den Eiern geschlüpften Jungen sind bereits giftig. — Die Zahl der im ganzen existierenden Giftschlangenarten beläuft sich auf 210. Schon im grauen Altertum haben die Völker aller Länder von den bei ihnen vorkommenden Giftschlangen zu leiden gehabt und haben ihnen daher aufmerksame Beachtung geschenkt. — Die meisten Giftschlangen sind Dämmerungs- oder Nachttiere und bei Tage sehr träge. Sie beissen den Menschen nur, wenn sie gereizt werden. Die Giftigkeit des Bisses einer und derselben Schlange hängt davon ab, wie oft sie kurz vorher zugebissen hat, da schon wenige Bisse ihren Giftvorrat ungemein herabsetzen. Darauf beruht das Geheimnis der Schlangenbändiger, soweit dieselben nicht immunisiert sind; darauf auch die zahlreichen falschen Angaben über Mittel, welche „unzweifelhaft“ in diesem oder jenem Falle lebensrettend gewirkt haben. Im besten Falle liefert nach meinem Schüler Feoktistow ein Biss der Kreuzotter 22 mg, ein Biss der Sandviper 60 mg und ein Biss der Klapperschlange 500 mg Gift.

Stat. Die Zahl der namentlich in Indien an Schlangenbiss alljährlich Sterbenden ist noch jetzt enorm gross und beträgt für Ostindien allein noch jetzt jährlich über 10000 Menschen. In den Jahren 1880—87 starben im Durchschnitt dort alljährlich 19880 Menschen und 2100 Stück Vieh an Schlangenbiss, 1889 nicht weniger als 22480 Menschen und 3793 Stück Vieh und 1899 sogar 24621 Menschen und 9449 Stück Vieh. Deutsche Reisende halten die letzten Zahlen für übertrieben. Wie weit durch Behandlung der Erkrankten die Zahl der Todesfälle eingeschränkt werden kann, ist für Indien nicht anzugeben. In Australien ist durch Augustus Müller eine Behandlung angebahnt, welche oft mit völliger Genesung endet. Viaud-Grand-Marais giebt an, dass in Europa von 316 beschriebenen Fällen von Schlangenbiss 44 tödlich geendet haben; Lenz stellte 60 Fälle zusammen, von denen 15 tödlich geendet haben sollen, was 25% Mortalität bedeuten würde. Bollinger dagegen konnte von 610 Fällen, welche er gesammelt hat, nur 59 als letal ausgegangen bezeichnen, was nur 9—10% Mortalität entspricht. Nach Blum sollen in den Jahren 1878—88 in Deutschland 600 Bisse vorgekommen sein, von denen 17 tödlich endeten. Dies entspricht einer Mortalität von 2,8%. Nach Linstow kamen von 1883—93 in Deutschland 216 Bisse mit 6,5% Mortalität vor. Seitdem ist die Mortalität noch weiter gesunken.

Wirk. Man darf nicht etwa glauben, dass das Gift aller Schlangen identisch ist, ja selbst das Gift der einzelnen Schlangen ist meist keine einheitliche chemische Substanz, sondern nach Weir Mitchell & Reichert ein Gemisch von mindestens einem Globulin und einer Albumose. Phisalix, dem ebenfalls das Verdienst gebührt, das Gift vieler Schlangen auf seine Wirkungen geprüft zu haben, unterscheidet im Gift sämtlicher Schlangen nur zwei verschiedene Substanzen, welche er Echidnase und Echidnotoxin nennt. Die Echidnase hat Enzymcharakter und wird wie alle Enzyme durch Erhitzen unwirksam. Da die Giftdrüse der Schlangen das Analogon unserer Parotis ist, kann es uns nicht wunder nehmen, dass sie wie diese ein Enzym produziert. Die Aehnlichkeit geht sogar noch weiter, indem es in der That wie unser Ptyalin auf Stärke verzuckernd einwirkt. Wie Ptyalin wird es von den eiweissverdauenden Enzymen des Darmkanals zerstört. Diese Echidnase bedingt die schweren lokalen Veränderungen, welche der Schlangenbiss zur Folge hat. Das Echidnotoxin, welches die resorptiven Wirkungen des Bisses bedingt, wird zwar wie alle Eiweisssubstanzen durch Kochen denaturiert; dabei spaltet sich aber ein den Alkaloiden nicht unähnlicher Komplex ab, in welchem die toxophore Gruppe erhalten ist. Die Echidnase soll namentlich den Najaarten fehlen, während das Viperinengift daran reich ist. Calmette, welcher ebenfalls zu den besten Kennern des Schlangengiftes gehört, nimmt auffallender Weise nach wie vor an, dass die Gifte der verschiedenen Schlangen nur quantitative Verschiedenheiten der Wirkung zeigten. Ich kann dies nicht zugeben, sondern muss mit Birch-Hirschfeld drei verschiedene Wirkungen, welche bei dem Gifte verschiedener Giftschlangenarten ganz verschieden ausfallen, unterscheiden, nämlich 1. örtliche Wirkungen, 2. Blutwirkungen, 3. resorptive Wirkungen auf das Nervensystem etc. Die örtlichen Wirkungen bestehen in einer mit starkem Oedem verlaufenden Entzündung. Die Blutwirkungen bestehen in Fibringerinnung mit nachfolgender herabgesetzter Gerinnbarkeit des Blutes, in Agglutination mit folgender Hämolyse und späterer Leukocytose. Die Gifte einzelner Schlangen, wie z. B. der Cobra, sind an sich vielen Blutarten gegenüber ohne Wirkung, erhalten aber hämolytische Kraft, wenn man sie mit Lecithin schüttelt; andere werden umgekehrt durch Schütteln namentlich mit Cholesterin ihrer Wirkung beraubt (Preston Kyes, H. Sachs). Auf die hochinteressanten sich an diese Thatsachen knüpfenden Theorien und Experimente können wir hier nicht eingehen. Bemerkt sei nur, dass das Gift der Skorpione und das des Fisches Trachinus draco sich analog verhält. Die Nervenwirkungen des Schlangengiftes bestehen in Paralyse der Vasomotoren und des Atemcentrums sowie in kurareartiger Lähmung der peripheren Enden, z. B. des Nervus phrenicus und splanchnicus. Am isolierten Herzen lässt sich, wie mein Schüler Feoktistow fand, zeigen, dass unsere Gifte auch dieses leicht lähmen. Als Folge der Blut- und der Gefässwirkung treten multiple Blutaustritte wie bei Phosphorvergiftung auf. Die Wirkung des Schlangengiftes, oder wenigstens des Brillenschlangengiftes erstreckt sich auf alle Tierklassen, also auch auf Wirbellose. Nur die Schlangen selbst und der Igel vertragen weit grössere Dosen als andere Tiere. Da nicht nur die Giftschlangen, sondern auch die sogen. ungiftigen Schlangen gegen

Schlangengift widerstandsfähig sind, erwächst der Verdacht, dass auch sie nicht ohne Giftproduktion sind und es nur nicht von sich geben. In der That erwies sich das Blut sowohl der Giftschlangen als der sogen. ungiftigen als relativ giftig. Dies zwingt uns kurz der Ringelnatter, Tropidonotus natrix, Erwähnung zu thun, deren Blut und Parotissekret bei subkutaner Einspritzung, z. B. für Meerschweinchen nach Blanchard keineswegs ungiftig sind. Der Auszug aller Körperorgane und auch der Submaxillarspeicheldrüse erwies sich dagegen als ungiftig. Tropidonotus viperinus verhält sich ähnlich. Für die Würfelnatter, Tropidonotus tesselatus und die (in Schlangenbad vorkommende) Aeskulapschlange, Coluber Aesculapii, liegen mir keine Untersuchungen vor, doch dürften sie sich analog verhalten. Alle eben genannten Schlangen können also wohl als in der Theorie giftige, in praxi aber ungiftige Schlangen bezeichnet werden. Wenn man bei der Kreuzotter oder einer anderen echten Giftschlange die Giftdrüsen exstirpiert, werden sie natürlich ebenfalls ungiftig. Da dabei nach Phisalix & Bertrand auch die Giftigkeit des Blutes abnimmt, scheint die Giftwirkung des Blutes auf Uebergang des Parotisgiftes ins Blut zu beruhen. Dieser von den genannten Autoren vertretenen Ansicht widerspricht di Christina, welcher — allerdings mit Unrecht — behauptet, dass umgekehrt das irgendwo im Körper und zwar wahrscheinlich im Darme produzierte Gift mit dem Blute der Parotis zuströme und hier ausgeschieden werde. Exstirpation dieser Drüse wirke daher vergiftend auf die Schlange und töte sie. So komme es auch, dass hungernde Schlangen fast kein Gift produzierten, auf der Höhe der Verdauung befindliche aber sehr viel. Weiter sei bei gleicher Nahrungsmenge die Giftmenge um so grösser, je schwerer verdaulich die Nahrung sei. — Die Aufsaugung des Schlangengiftes von der Wunde aus geschieht nach Calmette sehr rasch. Wurde eine Ratte von diesem Autor am Enddrittel ihres Schwanzes mit Brillenschlangengift geimpft und der Schwanz nach 1 Minute dicht am Leibe abgeschnitten, so erfolgt trotzdem der Tod. — Die Giftdrüse liegt bei den meisten Schlangen lediglich zwischen der Kiefermuskulatur; nur bei Causus rhombeatus und bei einzelnen Arten von Callophis erreicht die Giftdrüse eine ungewöhnliche Länge und erstreckt sich unter der Haut bis über den Hals und ein Stück des Thorax hin. Nur wenige Schlangen, unter denen ich die Gattung Naja namhaft mache, besitzen die Fähigkeit, ihr Gift auf Meterweite dem Feind oder dem zu erbeutenden Tiere entgegenzuschleudern. Dies geschieht bei geschlossenem Munde durch eine in der Mittellinie befindliche Lücke der Kieferspalte, woher die Franzosen an der afrikanischen Westküste sie Speischlange (Serpent cracheur) nennen. Kleine Tiere sollen durch das Anspeien vergiftet werden; beim Menschen werden von der angespieenen Flüssigkeit die Haut gerötet und die betroffenen Schleimhäute entzündet, während das reine Parotissekret dieser Schlangen nach Lübbert diese Reizwirkung nicht besitzt. — Wird Schlangengift grösseren Tieren eingegeben, so tritt, falls der Magen gerade in der Verdauung begriffen ist, meist keine ernste Vergiftung ein; bei Einfuhr in den leeren Magen kann die Wirkung stärker sein. Umgekehrt soll nach Fontana, nach Brunton und namentlich nach Alt das unter die Haut von Hunden eingespritzte Gift in solcher Menge

durch die Magenschleimhaut ausgeschieden werden, dass man mit diesem Magensafte einen Hund tödlich vergiften kann. — Die Gifte aller Schlangen wirken auf Kaltblüter wesentlich schwächer als auf Warmblüter. — Dass die Schwere der Vergiftung nicht nur von der Grösse der Schlange, von der Menge des vorrätigen Giftes und von der Länge der Zähne, sondern auch von der Bissstelle abhängt, ist leicht verständlich. Bisse in einem Varix oder in die Zunge wirkten auch bei der Kreuzotter rasch tödlich.

Sympt. Der weitaus gefährdetste Teil unseres Körpers ist, was den Biss der uns ja hier hauptsächlich angehenden Kreuzotter anlangt, die Hand und namentlich die Finger. Dies erklärt sich dadurch, dass von den Bissen namentlich Leute beim Beerensuchen oder Holzauflesen und Knaben beim Durchstöbern des Grases nach zu sammelnden kleinen Tieren betroffen werden. Unter 55 in der Schweiz bis 1892 vorgekommenen Fällen, welche Kaufmann zusammengestellt hat, betrafen 38 die Hände oder Finger, 7 den Fuss oder Unterschenkel (immer beim Barfusslaufen), 4 den Vorderarm und Ellenbogen, 3 den Oberschenkel und 1 die Kehle. Die eintretenden Symptome anlangend müssen wir natürlich lokale und resorptive unterscheiden. Der Biss der Kreuzotter wird nur als ein ganz leichter Stich empfunden. Die Bisswunde selbst bietet zunächst nichts Auffälliges; man bemerkt an ihr zwei oder vier (je nach der Zahl der eingedrungenen Zähne) kleine, nicht tief eindringende Stichpunkte. Die Stellung dieser Stiche ist indessen, wie Buschan treffend bemerkt, höchst charakteristisch (˙ ˙ oder . ˙ ˙ .) und dient als Unterscheidungszeichen von den Rissen oder Schrammen, welche von dem Biss der Ringelnatter herrühren und ein zickzackartiges Aussehen (≶ ≷) aufweisen. Die Blutung ist zumeist nur ganz gering. In der Umgebung der getroffenen Stelle macht sich zunächst eine ödematöse Schwellung bemerkbar, die mehr centralwärts fortschreitet und unter Umständen auf die ganze Extremität, ja auf den Rumpf sogar übergehen kann. Gleichzeitig nimmt die Bissstelle eine livide oder violette Färbung an, die auf Blutaustritt beruht. Solcher Blutaustritte können allmählich hunderte entstehen, welche die ganze Extremität bedecken. Es kommt dann weiter zur Anschwellung der nächsten Lymphdrüsen und zur Bildung einer Lymphangitis, welche in eitrige Entzündung des Zellgewebes übergehen kann. Die anfänglich nur geringe Empfindlichkeit der Wunde nimmt sehr bald zu und kann sich zu einem sehr heftigen, über das ganze Glied ausstrahlenden Schmerz steigern, ja zu Kollaps führen. Zu den Symptomen lokaler Natur gesellen sich nämlich meist eine Reihe unangenehmer Allgemeinerscheinungen hinzu, wie Hitze, Temperaturkollaps, seltener Temperaturerhöhung, kalter Schweiss, Speichelfluss, Verfall der Gesichtszüge, Herzschwäche, unregelmässiger aussetzender Puls, Atembeschwerden, Erbrechen, diarrhoische Stühle, blutige Entleerungen nach oben und unten, Nasenbluten, Bluthusten, Kopfschmerzen, in schweren Fällen Delirien und Krämpfe, selbst Tod. Von 63 Fällen, die Kaufmann in ihren Einzelheiten bekannt wurden, waren in 43 nur lokale Erscheinungen (Schwellung, Schmerzen, Verfärbung, Lymphangitis), in 20 Fällen Allgemeinerscheinungen (Prostration, Erbrechen, Kopfschmerzen, Benommenheit, selbst Fieber) zu verzeichnen gewesen. In den Ostseeprovinzen sah v. Löwis nach dem in die Zehen

erfolgten Bisse der Kreuzotter die Menschen bis an die Kopfhaut bläulich geschwollen liegen, den Leib stark aufgetrieben, die Augen hervorgequollen, den Blick glasig, die Zunge steif. Graf Berg berichtet mir, er habe ein in Livland in den Fuss gebissenes Mädchen gesehen, dessen Leib so enorm geschwollen war, dass die Aerzte Tod durch Erstickung befürchteten. Der Tod kann 1. durch Lähmung des Atemcentrums, 2. durch kurareartige Lähmung der Atemmuskeln, 3. durch Sinken des Blutdrucks, 4. durch Herzschwäche, 5. durch die Blutveränderungen (Thrombosen), 6. durch Sepsis eintreten. Auch Ausgang in ein chronisches Leiden (Lähmungen, Ernährungsstörungen, Mutilation) kommt, wenn auch selten, vor. Der Harn, welcher meist sehr spärlich entleert wird, kann Eiweiss, Cylinder, gelöstes Blut, Blutkörperchen etc. enthalten. Das Blut kann herabgesetzte aber auch erhöhte Gerinnungstendenz aufweisen; es besteht ferner oft Hyperleukocytose, wenigstens in späteren Stadien, nachdem anfangs Auflösung der kreisenden Leukocyten vorhergegangen war. Falls der Fall subakut verläuft, kann es zu Störungen des Sprech- und Schlingvermögens, Neuralgien, nach Brillenschlangenbiss auch zu Ptosis kommen. Betreffs der Pupille widersprechen sich die Angaben; nach den Bissen der meisten Schlangenarten werden sie erweitert, nur nach denen der Cobra sollen sie verengt werden. Die Tendenz zur Heilung ist bei manchen Schlangenbisswunden eine recht geringe, ja die verheilte Wunde bricht nicht selten später wieder auf. Ich lasse zum Schluss die selbstniedergeschriebene Krankengeschichte des Arztes Heinzel (nach Linstow) folgen, weil sie mir besonders geeignet scheint die irrige Meinung derjenigen, welche die Wirkungen des Kreuzotterbisses für relativ geringfügig halten, zu widerlegen.

Der genannte Kollege wurde von einer ausgewachsenen Kreuzotter um 1 Uhr mittags in die rechte seitliche Nagelfurche des rechten Daumens gebissen; der Tag war heiss, das Tier gross, gereizt, hatte gewiss seit 3 Tagen nicht gebissen, die Stelle war eine günstige, weil die Schlange sie mit dem Kiefer ganz zu umfassen vermochte, die Zähne also ihrer ganzen Länge nach eindringen konnten. Auch waren die Wunden so tief gelegen, dass nur wenige Tropfen Blut, welche allmählich die Nagelfurche anfüllten, ihre Stelle andeuteten, die Schmerzen beim Bisse aber trotzdem bedeutend. Der Gebissene zuckte, obwohl er sich als nicht wehleidig bezeichnet, am ganzen Körper, als ob ihn ein elektrischer Schlag getroffen hätte, fühlte auch im Augenblicke des Einstiches ganz deutlich eine blitzähnliche Fortpflanzung des Schmerzes längs des Daumens, der Aussenseite der Handwurzelfläche, dann quer übersetzend zur Ellenbogenseite des Armes und an derselben fortlaufend bis zur Achselhöhle, wo die Empfindung sich festsetzte. „Ich unterband," sagt er, „den Daumen leicht und sog die Wunde aus; ich schnitt sie aber nicht aus, brannte und ätzte auch nicht, weil ich im allgemeinen die Sache unterschätzte und dann, weil ich mir über die Wirkung des Giftes eine irrtümliche Ansicht gebildet hatte, welche mir alle diese Mittel als unzweckmässig erscheinen liess. Vom Augenblicke des Gebissenwerdens an aber war ich wie betäubt, und 5—10 Minuten nachher befiel mich ein schwacher Schwindel, auch eine kurze Ohnmacht, welche ich sitzend überstand. Der Schwindel verliess mich von nun an nicht mehr bis zum Mittag des 2. Tages; um 2 Uhr wurde ich zum zweiten Male ohnmächtig; die Einstichstelle hatte sich mittlerweile blaugrau gefärbt und war wie der ganze Daumen geschwollen und schmerzhaft. Die Ohnmachten wurden nun immer zahlreicher; ich konnte jedoch ihren Eintritt durch Willenseinfluss um einige Minuten hinausschieben; nur dauerten sie dann länger. Von 2—3 Uhr schwoll die ganze Hand und auch der Arm bis zur Achsel so an, dass ich ihn kaum mehr heben konnte; um 2½ Uhr wurde die Stimme so tonlos, dass ich nur schwer verstanden wurde; bei grösserer Anstrengung vermochte ich sie aber wieder tönen zu machen. Zur selben Zeit begann auch unter heftigen Schmerzen der Magen anzuschwellen;

nach 3 Uhr trat zum ersten Male Erbrechen, bald darauf Abführung ein; dann kamen unschmerzhafte Krämpfe in kleinen Teilen der Bauchmuskeln, an verschiedenen Körperstellen und fortdauernder Krampf der Blase. Ich wurde im äussersten Grade kraftlos, lag meistens am Boden, sah und hörte schlecht, empfand brennenden Durst und fühlte fortwährend eine erstarrende Kälte am ganzen Körper sowohl, als auch in dem geschwollenen Arme, an welchem genau in der Richtung, die mir durch den ersten Schmerz bezeichnet worden war, Blutunterlaufungen eintraten. Schmerzen verursachte mir damals nur der geschwollene Magen, weil er ausgiebige Einatmung unmöglich machte. Im übrigen war die Atmung nicht gehindert, auch kein Herzklopfen oder Kopfschmerz vorhanden. Meine Umgebung sagte, die Entstellung und der Verfall meines Gesichtes sei so stark gewesen, dass ich ganz unkenntlich geworden wäre. Auch soll ich öfters irre gesprochen haben; ich war aber, ausser wenn ich in Ohnmacht lag, ganz gut bei Bewusstsein. Nur fing ich manchmal zu sprechen an und konnte oder wollte aus Schwäche den Satz nicht vollenden. Um 7 Uhr, also 6 Stunden nach dem Bisse, hörten die Ohnmachten, die allgemeinen Krämpfe, das Erbrechen und Abführen und bald darauf auch der Magenschmerz ganz auf; ich trank einige Schluck Opiumtinktur und verbrachte die Nacht zwar schlaflos, aber ruhig im Bette und wurde nur durch die Schmerzen des anschwellenden Körpers gestört. Die Schwellungen nahmen folgenden Verlauf. Als ich um 7 Uhr meinen Arm untersuchte, war er, wie die Finger und die Hand, beinahe um das Doppelte geschwollen, die Bissstelle blauschwarz und von ihr ausgehend ein unregelmässiges Band von rötlich und rot gefärbten Stellen sichtbar, welche sich, über die Innenfläche der Handwurzel zur Ellenbogenseite des Armes fortsetzend, bis zur Achsel erstreckten. Die Achselhöhle war ebenfalls sehr stark und gleichmässig geschwollen; nirgends liessen sich Gefässstränge oder Drüsenhaufen durchfühlen." Im Verlaufe der ersten Nacht schwoll der Arm noch mehr an, und die Blutunterlaufungen mehrten sich so, dass er über und über rot und blau wurde. Geschwulst und Blutunterlaufungen hatten sich übrigens auch von der Achsel über die Brust bis zum Rippenrande und am folgenden Tage bis zum Hüftbeine fortgepflanzt, die Schmerzen der geschwollenen Teile, deren Wärme unmerklich höher war als die des übrigen Körpers, sich gesteigert und nur, wenn der Kranke schwitzte, konnte er etwas Besserung verspüren. Empfindlichkeit gegen Druck und Spannung minderten sich nach Anwendung einer von einem Arzte verschriebenen Salbe, jeder Versuch aber, sich aufzurichten, hatte Schwindel oder eine längere Ohnmacht zur Folge. Der Kranke fühlte Bedürfnis zum Schwitzen, und wenn Schweiss eingetreten war, stets eine bedeutende Abnahme der Schmerzen, ebenso auch eine Minderung des Schwindels. Die Harnbeschwerden bestanden fort, der Puls war klein und schwach, der Appetit gut, der Schlaf höchst unruhig. Am 2. Tage setzten sich Geschwulst und Blutunterlaufungen seitlich über die Bauchwand und ebenso über die Hüfte herab bis zum halben Oberschenkel fort: damit aber hatten sie ihre grösste Ausdehnung erreicht, und es begann nun an den Fingern bereits die Abschwellung sich bemerklich zu machen. Nach längerem Schwitzen verschwand mittags der Schwindel, und der Kranke konnte nachmittags wieder einige Stunden auf sein. Der Arm schmerzte zwar noch heftig, der Puls war noch klein und schwach und das unangenehme Kältegefühl noch vorhanden, die Harnbeschwerden jedoch gemindert, der Appetit gut und Durst mässig. Am 3. Tage ging die Geschwulst an Hand, Hüfte und Bauchwand zurück, und gleichzeitig verschwanden auch die Harnbeschwerden; doch war die Schwäche noch bedeutend und alles übrige beim alten geblieben. Am 10. Tage war die Geschwulst am ganzen Brustkorbe zurückgegangen und nahmen zum ersten Male die in den verflossenen Tagen fortwährend sich neu bildenden Blutunterlaufungen ab. Der Schlaf wurde ruhiger, obwohl der Arm noch immer heftig schmerzte und der Verfall und die Verfärbung des Gesichtes noch sehr bemerklich waren. In den nächsten 8 Tagen schwanden Geschwulst und Blutunterlaufungen gänzlich; nur machten sich noch 3 Wochen lang beim Stuhlgange leichte Schmerzen bemerklich. „Heute, 6 Wochen nach dem Bisse," schliesst der Berichterstatter, „tritt gegen Abend eine leichte Schwellung der rechten Hand ein. Die Haut ist an allen angegriffenen Stellen schmutzig gefärbt und sehr empfindlich gegen Druck und Witterungswechsel. Ich kann nicht auf der rechten Seite liegen; der ganze Arm ist unkräftig und schmerzt manchmal stundenlang stark. Ich bin viel magerer als vorher, habe das Kältegefühl noch nicht gänzlich verloren, fühle mich oft tagelang ohne Grund kraftlos und bin noch blass." Diese Krankengeschichte enthält ungemein viele und wichtige Einzelheiten.

Sekt. Die Leichen von an Schlangengift Gestorbenen faulen älteren Berichten zufolge leicht. Im subkutanen Gewebe in weitem Umkreise um die blau verfärbte Bissstelle findet sich gelbrötliches Serum sowie freiergossenes, zum Teil in Hämolyse begriffenes, nicht geronnenes Blut. Derselbe Befund gilt oft auch für die benachbarten Muskelpartien. Nach dem Bisse von Krotaliden wurde mehrfach lokale Gangrän beobachtet. Die serösen Häute (Pleuren, Epikard, Perikard, Diaphragmaüberzug) zeigen zahlreiche kleine Ekchymosen. In den Hirnhöhlen kann sich blutiges Serum finden; ebenso auch an der Basis cranii. Die Lungen sind hyperämisch, hämorrhagisch, ja ödematös. Die Bronchialschleimhaut ist oft stark gerötet. Die Mukosa des Magens und Darms kann mit Blutaustritten besät sein, ja es kann Blut im Lumen des Darmes enthalten sein. Das Blut der grossen Gefässe ist flüssig und sehr dunkel. Nach dem Biss der Daboia Russelii sind allerdings mehrfach multiple Gerinnungen beobachtet worden. Oft erinnert der Befund sehr an Septikämie. Bei sofort eingetretenem Tode können übrigens alle Befunde fehlen. An kuraresierten Tieren, denen im Wärmekasten die Bauchhöhle eröffnet war, konnten Feoktistow und ich das Entstehen blutiger Transsudate direkt beobachten. In der Brusthöhle kamen gleichzeitig ebenfalls Blutaustritte zu stande, oft auch in den Nieren. Das Gift der Sandviper konnte Feoktistow 6 Minuten lang kochen, ohne dass das Entstehen der genannten Veränderungen dadurch verhindert worden wäre. Bei mikroskopischer Untersuchung fand Nowak nach Vergiftung durch Schlangen- und Skorpionengift fettige Degeneration und Nekrosen namentlich in der Leber, in der Niere parenchymatöse hämorrhagische Nephritis und in der Lunge Pneumonie. Bei intravenöser Einspritzung an Versuchstieren fand ich Nekrosen, Degenerationen und entzündliche Veränderungen in recht verschiedenen Organen.

Ther. Naturgemäss haben wir zunächst lokal zu entgiften, wofern wir schon wenige Minuten nach dem Biss zu dem Kranken kommen. Das radikalste Mittel ist in diesem Falle Ausschneiden der Wunde bezw. Amputation des verletzten Fingers. Falls Patient darauf nicht eingeht, legt man schleunigst oberhalb der Bissstelle eine Ligatur an, welche den Strom in den oberflächlichen Venen und Lymphgefässen ganz aufhebt. In mehr als 90% der Fälle sitzt nämlich das Gift nur in und dicht unter der Haut. Gleich nach Anlegen der Ligatur ist die Wunde mit Vorsicht auszusaugen, auszupressen, eventuell zu skarifizieren, wobei sie, da der arterielle Zufluss nicht aufgehoben sein soll, stark bluten muss. Der Angabe z. B. von Scheube, dass der arterielle Zufluss aufgehoben sein soll, kann ich nicht beistimmen. Absolute Vorbedingung des Aussaugens ist, dass die Lippen, die Zunge und das Zahnfleisch des Aussaugenden unversehrt sind; sobald nur die kleinste Stelle von der Oberhaut oder Schleimhaut entblösst ist, findet das Gift eine Eingangspforte in den Kreislauf. Hirschhorn hat vor wenigen Jahren einen in dieser Hinsicht recht belehrenden Fall veröffentlicht. Ein Gendarm hatte einem Mädchen, das 10 Minuten vorher von einer Kreuzotter gebissen worden war, die Wunde ausgesaugt; das Mädchen genas in 8 Tagen; bei dem Gendarmen aber traten im Verlaufe von 10 Minuten schmerzhafte

Schwellung der Kiefer und der Halsgegend ein und nach 2 Stunden epileptiforme Anfälle, die 3 Monate lang anhielten. Dem Manne war nämlich einige Tage vorher ein Zahn gezogen worden, und die Wunde war noch nicht vernarbt. — Wo ein Brenneisen, Thermokauter oder Galvanokauter zur Hand ist, können diese angewandt werden. Falls sie fehlen, ist zu lokaler meist erfolgreicher Verwendung das Lacerdasche Antidot an erster Stelle zu nennen. Es besteht aus 1—5%iger Lösung von Kalium permanganicum. Lacerda erhielt für die Entdeckung desselben in Rio de Janeiro den grossen Preis von 80000 Mark. Natürlich muss das Mittel bald nach Beibringung der Wunde in diese und subkutan in deren Umgebung gebracht werden. Nach Kaufmann kann man das Kalium permanganicum durch Chromsäure ersetzen. Calmette empfiehlt das Goldchlorid. Lenz empfahl besonders den Chlorkalk nach Versuchen an Tieren; auch Banzer tritt warm dafür ein. Derselbe würde in frisch dargestellter Lösung zu verwenden sein. Auch Chlorwasser wirkt analog. In Amerika hat das Bibronsche Antidot, welches seit den 50er Jahren üblich ist, und das namentlich von Hammond empfohlen wurde, viel Anhänger gefunden. Dasselbe besteht aus einem auf die Wunde zu träufelnden Gemisch von Bromwasser, Jodkalium und Quecksilbersublimat im Verhältnis von 20 : 0,2 : 0,1. Tropfenweis unter Brandy gemischt soll davon auch innerlich Gebrauch gemacht werden, was ich nicht vertreten kann. Weitere lokal verwendete Mittel sind Lugolsche Lösung, Jodtinktur, Eisenchlorid, Aetzmittel. Von letzteren ist Kali causticum und Liquor Ammonii caustici zu nennen. Cremer bestreut die Wunde mit gepulverter Weinsäure. Auch Zitronensaft ist im Falle der Not verwendbar. — Als Uebergang von den lokal wirkenden zu den allgemein wirkenden Mitteln ist der konzentrierte Alkohol innerlich verabfolgt zu nennen. Durch die Untersuchungen schon von Fontana, noch mehr aber durch die von Brunton und von Alt ist festgestellt worden, dass ein Teil des Schlangengiftes durch die Magenschleimhaut ausgeschieden und aus dem Magensafte durch starken Alkohol ausgefällt werden kann. Filtriert man den Niederschlag sofort ab und löst ihn wieder auf, so ist er noch wirksam; längerer Kontakt mit Alkohol entgiftet ihn aber. Falls man daher keine Magenpumpe zur Hand hat, empfiehlt es sich, Schnaps oder Kognak selbst auf die Gefahr der Berauschung hin reichlich zu geben, obgleich Kaufmann nur kleine Dosen gelten lassen will. v. Löwis sah denselben in allen Fällen helfen; auch v. Berg sah die lebensrettende Wirkung der Schnapskur mit eigenen Augen. Die Dalmatiner trinken bei Viperbissen seit alters Wein bis zur Berauschung und werden dabei gesund. Die Nordamerikaner thun dasselbe bei Klapperschlangenbissen. In Indien trinkt man einen Branntweinaufguss von Hanf oder Tabak; die Malaien auf Borneo erklären ebenfalls Schnaps in trunkenmachender Dose für das beste Antidot. Noch kürzlich ist Clemm für die Schnapskur energisch eingetreten. Ob der resorbierte Alkohol, abgesehen davon, dass er den Kranken die Gefahr vergessen lässt und ihn einschläfert, noch sonst eine spezifische Wirkung ausübt, ist unerwiesen.

Von den Mitteln mit erwiesener Allgemeinwirkung ist das Schlangengiftheilserum, Sérum antivénimeux von Calmette,

das wichtigste. Die grundlegenden Versuche darüber stammen von Fraser, Calmette, Phisalix & Bertrand. Noch bei der vorigen Auflage dieses Buches konnte von dem Mittel nur nach einer Notiz der Tagespresse berichtet werden, während jetzt darüber eine stattliche Litteratur in den verschiedensten Sprachen vorliegt. Für die Behandlung der Schlangenbissvergiftung ist dadurch geradezu eine neue Aera angebrochen. Die zur Gewinnung des Heilserums nötige vorherige aktive Immunisierung grösserer Tiere (Pferde, Esel) kann auf verschiedene Weise vor sich gehen, nämlich mittels wiederholter Einspritzung erstens von durch Erhitzen abgeschwächtem Gifte, zweitens von nicht durch Hitze abgeschwächtem, aber stark verdünntem Gifte, drittens von Gift, welches durch chemische Agentien wie Chlorkalk oder Goldchlorid einigermassen entgiftet worden ist. Das Gift, von welchem Calmette gewöhnlich ausgeht, ist das der Cobra di capello. Die zwei Orte, an welchen die Darstellung des Schlangenheilserums im grossen für den Handel stattfindet, sind die Pasteurinstitute in Lille und Paris. Calmette selbst wurde einmal bei der Giftentnahme von einer Cobra gebissen und durch sofortige Einspritzung seines eigenen Heilserums vor jeder Erkrankung bewahrt. In der Lancet wurde 1901 ein Fall mitgeteilt, wo eine weibliche Person 2 Stunden nach dem Bisse einer Cobra bereits völlig bewusstlos, ja moribund war. Um nichts unversucht zu lassen, spritzte man ihr doch noch Calmettesches Serum ein. Nach 15 Minuten kehrte das Bewusstsein wieder und nach noch einer zweiten Einspritzung erfolgte völlige Genesung. Die antihämolytische Wirkung des Serums kann man im Reagenzglas bei Zusatz von Blut und Schlangengift direkt nachweisen. Das durch Chamberlandfilter filtrierte und dann im Vakuum nach Frasers Angabe eingetrocknete Heilserum kommt unter dem Namen Antivenenum ebenfalls in den Handel. Calmette fordert die staatliche Zwangseinführung des Schlangenheilserums. Es soll möglichst bald, spätestens 1½ bis 2 Stunden nach dem Bisse subkutan oder sogar intravenös in Mengen von 10 ccm eingespritzt werden. Die Gegner Calmettes behaupten erstens, dass in den Tropen nicht 10, sondern 300—400 ccm Heilserum beim Biss der Cobra intravenös und noch grössere Mengen subkutan eingespritzt werden müssen, wofern man 1½ Stunden nach dem Biss den Patienten noch sicher retten will. Sie behaupten ferner, dass für jede Gruppe der Giftschlangen ein besonderes Heilserum hergestellt werden muss, da das Cobraheilserum z. B. gegen Daboiagift wirkungslos sei (Lamb & Hanna). Es ist zu hoffen, dass es bald gelingen wird, die Stärke und Haltbarkeit des Serums wesentlich zu steigern und ihm eine gleich grosse antitoxische Kraft gegen das Gift verschiedener Schlangenarten zu geben. Bis jetzt enthält es 20000 Immunisierungseinheiten und hat sich brauchbar erwiesen ausser gegen das Gift der Cobra auch gegen das von Bungarus coeruleus, Naja tripudians, Naja haje, Naja nigra, Bothrops lanceolatus sowie auch gegen Skorpionengift. Rennie, Keating, Ruffer, Beveridge sowie eine englische Kommission haben sich für Calmette ausgesprochen. Nach Fraser enthält auch die Galle der Giftschlangen ein Gegengift gegen die Wirkung ihres Bisses; ja selbst die Galle der nicht giftigen Schlangen soll dieselbe Heilkraft besitzen. Bekanntlich wenden gewisse wilde Völkerschaften seit undenklichen Zeiten die Schlangengalle als Heil-

mittel gegen Schlangengift an. Gegen den Kreuzotterbiss hat die Kreuzottergalle leider bisher sich nicht als wirksam erwiesen.

Von den symptomatisch wirkenden Mitteln hat sich in Australien, wo central lähmende Schlangengifte zu bekämpfen sind, das Antidot unseres deutschen Landsmanns Augustus Müller recht eingebürgert. Es besteht aus Strychnin in maximaler Dose und reizt die vom Gifte geschwächten Centra der Medulla oblongata und des Rückenmarkes. Da das Brillenschlangengift nach Binz & Vollmer gleichzeitig nicht nur die Centra der Medulla oblongata und des Rückenmarkes, sondern auch die motorischen Nervenendigungen lähmt, würde Physostigmin als symptomatisches Antidot mit in Frage kommen; jedoch liegen keine Beobachtungen darüber vor. Von anderen Excitantien sind Kaffee, Ammoniakalien, Kampfer in Vorschlag gebracht worden. Mittel wie Thee, Glühwein, Punsch, Grog wirken gleichzeitig anregend auf die Schweiss- und Harnsekretion und helfen vielleicht dadurch den Organismus entgiften.

Prophylaktisch habe ich schon 1887 wie viele andere Autoren vor mir vorgeschlagen, systematisch die Kreuzotter in Europa auszurotten. In den Ostseeprovinzen Russlands hat man diesem Vorschlage leider keine Beachtung geschenkt, während in einigen Gegenden Deutschlands schon längst Prämien auf den Kopf der getöteten Exemplare gesetzt sind. Dass diese Prämien hier und da Kinder veranlasst haben, auf die „Schlangenjagd“ zu gehen und zu Erkrankungen dieser Kinder geführt hat, kann uns nicht gegen die vorgeschlagene Massnahme einnehmen. Auch in Indien sucht man durch Prämien eine Ausrottung der Giftschlangen herbeizuführen. Obwohl jährlich mehrere Hunderttausende solcher getötet eingeliefert werden, ist leider bis jetzt dort noch keine rechte Abnahme dieser unheilvollen Tiere bemerkbar. Wirkliche Berufsjäger von Schlangen müssen sich im voraus immunisieren lassen, wie die indischen Schlangenbeschwörer es thun. Die Zufluchtsstätten von Schlangen auf wüsten Territorien mache man urbar. In Wälder, wo erfahrungsgemäss Kreuzottern oder Sandvipern vorkommen, lasse man niemand barfuss, sondern wenn möglich alle mit festen Stiefeln versehen gehen. Holzsammlern und Kindern empfehle man in solchen Gegenden die grösste Vorsicht an und lasse sie etwas Kaliumpermanganat bei sich führen.

Lit. M. Sebiz, De casu adolescentis cuinsdam argentoratensis mirabili etc. Argentor. 1618, cum 1 tab. et figuris (sehr rascher Tod durch Schlangenbiss). — M. Aur. Severino, Vipera pythia, id est de viperae natura, veneno, medicina demonstrationes et experimenta nova. Patav. 1651, cum multis tab. — Felice Fontana, Traité sur le venin de la vipère. Florence 1781. — Derselbe, Abh. über das Viperngift. Berlin 1787 (F. lebte von 1730—1805 und war Professor in Pisa). — O. Lenz, Schlangenkunde. Gotha 1832 (2 wichtige Abhandlungen). — Wm. A. Hammond, Americ. Journ. of med. sc. **35**, 1858, p. 94 u. 375; **36**, 1859, p. 567. — Weir Mitchell, Researches upon the venom of the Rattlesnake. Smithonian contributions to knowledge, Philad. 1860, u. Americ. med.-chir. Review 1861, march, p. 269. — L. Heinzel, Wochenbl. d. Ges. der Aerzte in Wien Jg. 1866, Nr. 15—21 u. 1867, Nr. 16—17. — L. J. Boullet, Étude sur la morsure de vipère. Paris 1867. — Bonhomme, Gaz. méd. de Paris 1868, Nr. 28. — C. B. Halfort, Brit. med. Journ. 1867, july 20, p. 53 u. dec. 21, p. 563; Med. Times and Gaz. 1869, jan. 30, p. 123 u. febr. 27, p. 227; ebenda 1873, july 26, aug. 16 u. 30, sept. 20, oct. 25, nov. 22, dec. 27; ebenda 1874, jan. 10, p. 53; Dublin med. Press and Circular 1875, april 21, p. 334. — Newman, New York med. Rec. 1867, II, Nr. 42. — Chéron & Goujon, Compt. rend. **67**, 1868, Nr. 19.

— J. Fayrer, Edinburgh med. Journ. 1868, dec., p. 522; 1869, april, p. 915; may, p. 996; sept., p. 236; oct., p. 334; nov., p. 417; 1870, jan., p. 237, oct., p. 320; nov., p. 420; 1871, jan., p. 623, febr., p. 715, june, p. 1101. — Derselbe, The Thanatophidia of India. London 1872. — Derselbe, Med. Times and Gaz. 1873, april 5, p. 371; sept. 6, p. 249; nov. 1, p. 492; Lancet 1874, april 4, p. 494; 1884, febr. 2, p. 195; febr. 9, p. 239; febr. 16, p. 288. — Fayrer & L. Brunton, Proceedings of the roy. Soc. **21**, 1873; **22**, 1874; **23**, 1875. — J. C. Shortt, Lancet 1868, p. 556 u. 615. — C. J. Smith, Brit. med. Journ. 1868, febr. 22, p. 164. — Viaud-Grand-Marais, Gaz. des hôp. 1868, Nr. 62, 65, 66; 1869, Nr. 48, 49, 54; 1880, Nr. 113—119. — Mandic, Wiener med. Presse 1871, Nr. 25 bis 27. — Laborde, Gaz. des hôp. 1875, Nr. 90, p. 717. — E. Hankel, Arch. d. Heilk. 1876, p. 264. — Valentin, Z. f. Biol. **13**, 1877, p. 80. — J. B. de Lacerda, Compt. rend. **87**, 1878, Nr. 27. — Derselbe, Investig. experiment. s. o. Veneno do Crotalus horridus. Rio de Janeiro 1878, cum tab. col. — Derselbe, Gaz. méd. de Paris 1881, Nr. 27; Gaz. des hôp. 1881, Nr. 75; Compt. rend. **93**, 1881, Nr. 11. — Derselbe, Leçons sur le venin des serpents du Brésil. Rio de Janeiro 1884, avec 3 plchs. col. — Couty & de Lacerda, Compt. rend. **90**, 1879, Nr. 6; **91**, 1880, Nr. 13; **92**, 1881, Nr. 9. — Luc. Luigi Bonaparte, Annali di Chim. **66**, 1878, p. 90. — P. Albertoni, Lo Sperimentale 1879, agosto. — P. A. Passano, Études historiques, théoriques et pratiques sur quelques points relatifs aux morsures des serpents vénimeux. Thèse de Montpellier 1880. — M. A. Gautier, Bullet. de l'Acad. de méd. **10**, 1881, p. 599 u. 947. — Aurel Schultz, Ueber Schlangengift. Diss. Berlin 1881. — Lecoeur, L'Union méd. 1882, Nr. 46. — Th. Aron, Z. f. kl. M. **6**, 1883, p. 332 u. 385. — Fletcher, Americ. Journ. of med. sc. 1883, p. 131. — N. Wolfenden, Indian med. Gaz. 1884, sep. impr. — Romiti, Arch. ital. de biol. **5**, 1884, p. 37. — Incognito, Lancet 1884, I, p. 371. — Ch. H. Piesse, ibid. p. 414. — J. Fayrer, ibid. p. 195, 207, 239, 288. — O. v. Löwis, Die Reptilienkur Liv- und Esthlands. Riga 1884. — R. Urneta, Rech. anat. pathol. sur l'action du venin des serpents. Thèse de Paris 1884. — Fayrer, Med. Times and Gaz. 1884, Febr. 2. — Ziem, Allgem. med. Central-ztg. 1886, Nr. 94. — Kobert, Schm. Jb. Bd. **204**, p. 114; Bd. **221**, p. 143; Bd. **222**, p. 228; Bd. **223**, p. 21; Bd. **225**, p. 237; Fortschr. d. Med. Bd. **7**, 1889, p. 519 (Kompilation). — S. Weir Mitchell & Ed. T. Reichert, Researches upon de venoms of poisonous serpents. Smithonian Contributions to knowledge Washington 1886; Malys Jbt. **17**, p. 332. — R. Norris Wolfenden, Journ. of physiology **7**, 1886, p. 327 u. 357; Malys Jbt. **16**, p. 351. — C. J. H. Warden, Chem. News **209**, 1887, ref. in Chem.-Ztg. 1887, p. 101. — William Heidenschild, Untersuchungen über die Wirkung des Giftes der Brillen- und Klapperschlange. Inaug.-Diss. Dorpat 1886. — Alex. Feoktistow, Exp. Unters. über Schlangengift. Inaug.-Diss. Dorpat 1888. — H. Sewall, Journ. of physiology **8**, 1888, p. 203. — H. G. Franke, Die Kreuzotter; Naturgeschichte u. Fang derselben. Dresden 1889. — C. C. Vanderbeck, Philad. med. and surg. Rep. 1889, p. 176. — L. J. Jones, ebenda p. 61. — Aug. Müller, Australian med. Journ. 1888—1892. Virch. Arch. Bd. **113**, 1888, p. 393; Fortschritte der Med. 1890, Nr. 14 vom 15. Juli (mein Referat). — C. Kaufmann, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1888, Nr. 19 u. 1892, Nr. 22—23. — M. Kaufmann, Du venin de la vipère. Paris 1889. — C. L. Cremer, Schm. Jb. Bd. **225**, 1890, p. 238. — Vict. Ragotzi, Virch. Arch. Bd. **122**, 1890, p. 201. — L. Hoffmann, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. u. vergl. Path. Bd. **17**, 1890, Heft 1. — L. Brunton, British med. Journ. 1891, p. 1. — Ant. Banzer, Die Kreuzotter, ihre Lebensweise, ihr Biss und ihre Verbreitung. München 1891. — G. Bleyer-Heyden, Deutschlands Schlangenfauna. Mit 10 Illustr. Weimar 1891. — Konr. Alt, M. m. W. 1892, Nr. 41. — Eisner, Ther. Mh. 1892, p. 321 (Biss in einen Varix, Bewusstlosigkeit, Abort). — Waddell, Scientific Memoirs by med. officers of the army of India **4**, 1889, p. 59. — P. Ehrlich, D. m. W. Jg. **17**, 1891, Nr. 44, p. 1218. — Kanthack, Journ. of Physiol. **13**, 1892, p. 272. — A. Calmette, Ann. de l'Inst. Pasteur **6**, 1892, p. 160; **8**, 1894, p. 281; **9**, 1895, avril; **11**, 1897, Nr. 3; Arch. de méd. nav. **63**, 1894, p. 425; Compt. rend. **118**, 1894, p. 720; Janus **1**, 1896, p. 31; Lancet 1896, 15 aug. — Derselbe, Le venin des serpents physiologie de l'envénimation; traitements des morsures vénimeux par le sérum des animaux vaccines. Paris 1896. — Derselbe, Ann. de l'Inst. Pasteur **12**, 1898, p. 343; Brit. med. Journ. 1898, I, p. 1253. — C. Phisalix & G. Bertrand, Compt. rend. **118**, 1894, p. 288 u 356; **120**, 1895, p. 1296; **121**, 1895, p. 745; **129**, 1899, p. 115; Arch. de Physiol. **16**, 1894, p. 423, 567, 611; **17**, 1895, p. 100; Compt. rend. de la soc. de biol. **6**, 1894, p. 111. — S. Jourdain, Compt.

rend. **118**, 1894, p. 207. — Roux, Ann. de l'Inst. Pasteur 8, 1894, p. 722. — E. Vollmer, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, H. 1 (unter Binz). — Aug. Müller, The snake-poison, its action and its antidote. Sydney 1893. — Ewing, Virch. Jbt. 1893, I, p. 423. — C. J. Martin, Journ. of Physiol. **15**, 1893, p. 380; Brit. med. Journ. 1898, II, p. 1805. — Halliburton, Pharmac. Journ. and Trans. 1894, dec. 29. — Thom R. Fraser, Lancet 1895, II, p. 376; Brit. med. Journ. 1895, I, june 15, p. 1309 u. II, aug. 17; 1897, II, p. 125; Wiener med. Blätter 1897, Nr. 29, p. 481. — A. W. R. Müller, Statistik der Verletzungen durch Schlangenbiss in Pommern. Diss. Greifswald 1895. — M. Brenning, Die Vergiftungen durch Schlangen. Stuttgart 1895 (mit vieler weiterer Lit.). — Hirschhorn, Wiener med. Presse 1895, Nr. 30. — Claudio Fermi & Leone Pernossi, Chem.-Ztg. 1895, Nr. 28, p. 624. — Theod. Peckolt, Z. des österreich. Apoth.-Vereins 1897, Nr. 2—3 (über das Gift von Lachesis rhombeata). — Boyé, Arch. de méd. nav. **68**, 1897, p. 284. — Cunningham, Scient. Mem. of med. officers of the Army of India **10**, 1897. — E. Liebendörfer, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. **1**, 1897, p. 178. — Ferraton, Arch. de Méd. et de Pharm. milit. **30**, 1897, p. 383. — Nowak, Ann. de l'Inst. Pasteur **12**, 1898, Nr. 6, p. 369. — C. Phisalix, Gaz. des hôp. 1898, Nr. 20 (Tyrosin wirkt wie Cholesterin entgiftend). — Walter Myers, Pathol. Transact. 1898, p. 368; Lancet 1898, II, july; 1900, I, p. 1433. — J. W. W. Stephens & W. Myers, Lancet 1898, I, march 5; Proceed. of Phys. soc. 1898, may 7, p. 1; Journ. of Phys. **23**, 1898, Nr. 3; Journ. of Path. and Bact. 1898, oct.; 1900, febr.; Path. Transact. 1898, p. 353. — F. V. Birch-Hirschfeld, Untersuchungen über die Wirkung des Giftes der Kreuzotter. Festschr. zur Feier des 50jährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt. Dresden 1899, p. 63. — Howard A. Kelly, Bullet. of the John Hopkins Hospital **10**, 1899, dec. (mit 3 vorzüglichen Tafeln, welche die giftigen Schlangen der Union wiedergeben). — Brown, ebenda (Chemisches). — Mc Farland, Proceed. of the Pathol. Soc. of Philad. [New series] **2**, 1899, Nr. 9 u. **4**, p. 173; Bakt. Cbl. **29**, 1901, Nr. 11, p. 496; Journ. of the Americ. med. Assoc. 1901, Nr. 24. — Rennie, Brit. med. Journ. 1899, nov. 18, p. 1412. — R. Kenny Elliot, ebenda 1900, I, p. 39 u. 1146; II, p. 217; Indian Lancet 1901, jan. 7; Indian med. Gaz. 1901, I, p. 81 u. 134. — Baker, Indian med. Gaz. 1900, I, p. 88. — Rich. Hilbert, Memorabilien **43**, 1900, p. 1 (Xanthopsie nach Schlangenbiss). — Gg. Lamb, Lancet 1901, I, p. 2. — Gg. Lamb & William Hanna, ebenda june 15, p. 1661; Indian med. Gaz. 1901, II, p. 443; 1902, II, p. 431; Journ. of Path. and Bact. 8, 1902, march, p. 1. — L. Launoy, Chem. Cbl. 1902, II, p. 907 (Schlangengift wirkt auf Eiweiss anpeptonisierend). — A. Calmette, Compt. rend. **134**, 1902, p. 1446 (das Cobrahämolysin wird erst durch 15minütliches Kochen entgiftet; rote Blutkörperchen immunisierter Tiere speichern das Cobragift zwar auf, bleiben aber so lange intakt als sie in ihrem Serum schwimmen). — C. Phisalix, ebenda **135**, 1902, p. 257 (das Viperngift enthält ein Hämolysin, ein Leukolysin u. eine methämoglobinbildende Oxydase). — Derselbe, ebenda **137**, 1903, p. 270 (Schlangen sind gegen Schlangengift 500—600mal unempfindlicher als Meerschweinchen). — Flexner & Noguchi, Journ. of experimental Med. **6**, 1902, Heft 3; Univ. of Pennsylv. med. Bull. 1902, febr. (über Hämolyse und Bakteriolyse durch Schlangengift). — Auché, Journ. de méd. de Bordeaux 1902, Nr. 14 (Wirkung auf das Knochenmark). — Auché & Vailland-Hovius, Arch. de méd. expérim. **14**, 1902, p. 221. — W. Allen, Brit. med. Journ. 1902, II, 15 nov. (Biss durch einen abgeschnittenen Kopf der Kreuzotter). — J. M. Manon, Arch. de méd. et de pharm. milit. **40**, 1902, p. 353. — G. Buschan, Blätter f. Volksgesundheitspfl. Jg. **2**, 1902, p. 232. — A. Boddaert, Janus **7**, 1902, p. 57. — Al. Brabec, W. m. W. 1902, Nr. 43—44 (letaler Fall von Kreuzotterbiss). — Neil Macvicar, Journ. of trop. Med. 1902, 1 jan. (3 Fälle von Verg.). — Preston Keyes, B. kl. W. 1902, Nr. 38—39 (über Amboceptoren u. Komplemente im Schlangengift). — Pr. Keyes & H. Sachs, ebenda 1903, Nr. 2—4 (Cobragift und Lecithin verhalten sich wie Amboceptor und Komplement; Cholesterin hemmt die Hämolyse durch Cobragift sowie durch Cobragiftlecithin). — B. Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder, dritte Aufl. (Jena 1903), p. 450 (mit vieler weiterer Lit. über Schlangenbiss). — Pr. Keyes, B. kl. W. 1903, Nr. 42—43 (Lecithinanlagerung macht manche Schlangengifte erst zu Hämolysinen). — Derselbe, Z. f. physiol. Ch. Bd. **41**, 1904, p. 273 (die Schutzwirkung des Calmetteschen Serums gegen Schlangengifte ist proportional der Avidität dieser Gifte gegenüber dem Lecithin). — H. Sachs, Bakt. Cbl. Bd. **34**, 1903, Nr. 7 (fötales Ochsenblut wird von Cobragift gelöst, das Blut von Ochsen nicht mehr). — Kermogant, Ann. d'hyg. et de méd. colon. 1903 (Tod eines Arbeiters durch Seeschlangenbiss). — Leonard Rogers, Brit.

med. Journ. 1903, II, p. 676 (das Gift der Seeschlange Enhydrina lähmt nicht das Herz, sondern das Atemcentrum und die Enden des Nervus phrenicus). — Lamb & Hanna, Scientific Memoirs of the Government of India 1903, Nr. 3 (das Gift der Daboia Russelii wirkt lediglich hämolytisch; Calmettes Serum hebt diese Wirkung nicht auf). — Lamb, Lancet 1904, Nr. 4236 (gegen Cobrabisse müssen 300—400 ccm Heilserum intravenös eingespritzt werden). — M. Jacoby, Salkowski-Festschrift, Berlin 1904 (Wirk. des Cobragiftes auf das Nervensystem). — Th. R. Fraser & R. H. Elliot, Scott. med. and surg. Journ. 1904, jan. (Enhydrinagift wirkt dem Cobragift ähnlich, nur schwächer und nicht kurareartig). — R. H. Elliot, W. C. Scillar, G. S. Carmichael and Th. R. Fraser, ebenda (Wirk. des Giftes von Bungarus coeruleus). — L. Rogers, Physiol. action and antidotes of colubrine and viperine snake venoms. London 1904.

8. Die Gifte der Fische.

Das Wort „Fischgift" wird in zwei verschiedenen Bedeutungen gebraucht. Man versteht darunter einerseits Giftstoffe in Fischen und anderseits Fischfanggifte, d. h. Giftstoffe zum Betäuben und Fangen der Fische. Ueber ersteres handelt die Lehre von den Pisces toxicophori oder vom Ichthyismus, über letzteres die Lehre von den Venena piscidia, wovon wir hier aber nicht reden.

Dass der Mensch nach Genuss gewisser Fische erkranken kann, ist schon seit Jahrtausenden bekannt. So warnten die Hippokratiker ihre Patienten vor dem Genusse des Aals, und Alexander der Grosse (4. Jahrhundert v. Chr.) soll — wohl auf Grund trauriger Erfahrungen — seinen Soldaten schliesslich den Genuss aller Fische verboten haben. Auch Alexanders Zeitgenosse Aristoteles kannte die Fische nach ihren für den Menschen nützlichen und schädlichen Seiten recht genau. Mit ihm trat überhaupt die Wissenschaft der Ichthyologie ins Leben. Er kannte über 100 Arten von Fischen und macht über deren Lebensweise überraschend genaue Angaben. Nach ihm schlief aber diese Wissenschaft bis zur Mitte des 16. Jahrhunderts, also zwei Jahrtausende fast ganz. Die Römer verwendeten zwar auf die Zucht einiger schmackhaften Fischarten grosse Sorgfalt; für die Ichthyologie aber hat nur der Grieche Oppian in der römischen Zeitperiode etwas geleistet; ich wüsste nicht, dass in römischen Schriften Wesentliches über Fische oder deren Gifte enthalten wäre. Erst seit etwa 200 Jahren hat man angefangen bei Gelegenheit der Besprechung der Naturgeschichte der Fische auch die nach Genuss von Fischen immer hie und da auftretenden Krankheitserscheinungen mit zu sammeln und übersichtlich zu ordnen. Die ersten wirklichen Monographien über „das Gift der Fische" schrieben 1830—1833 Lipp & Sichler sowie Autenrieth. In den letzten Jahrzehnten hat man allmählich eingesehen, dass es sich nicht um das Gift der Fische, d. h. um ein einheitliches Gift handelt, sondern dass wir recht verschiedene Sorten von Gift der Fische unterscheiden müssen. Obwohl dieselben keineswegs alle lokal reizend wirken, empfiehlt es sich doch hier gleich alle zusammen nach Gruppen geordnet zu besprechen. Von zusammenfassender Litteratur darüber existiert eine Monographie von Bottard, das alle Gifttiere umfassende „Handbuch" von Linstow, ein übersichtlicher Artikel von Th. Husemann und ein Atlas von Savtschenko mit zehn farbigen Tafeln, aber Schreibfehlern in den Fischnamen.

Wir thun gut, ihrer Entstehung nach wenigstens vier prinzipiell verschiedene Arten von Vergiftung durch Fische zu unterscheiden.

1. Alle eiweisshaltigen tierischen Nahrungsmittel und daher auch Fische und Speisen daraus können, falls sie zu lange aufgehoben oder falls sie ungeschickt konserviert werden, durch **bakterielle Zersetzung** gifthaltig werden. Die dabei aus Eiweiss und aus den das Eiweiss begleitenden und zum Teil mit ihm verbundenen Nebensubstanzen, wie z. B. Lecithin, gebildeten Gifte werden als Fischgift, Bratengift, Wurstgift etc. bezeichnet. Da Fischfleisch von vornherein leicht zur Fäulnis neigt, so wird es verständlich, dass durch verdorbene Fische leicht Vergiftungen zu stande kommen. Für die Wurstvergiftung kennt man die wichtigste dabei in Betracht kommende Bakterie; es ist der 1895 von van Ermengem entdeckte Bacillus botulinus. Für die Fischvergiftung fehlt es an derartigen abschliessenden Untersuchungen. Sicher ist nur soviel, dass das Giftigwerden von an sich ungiftigen Fischen durch Fäulnis schon sehr oft vorgekommen ist und auch heute noch nicht etwa aufgehört hat. Die Zeitdauer bis zum Giftigwerden der Fische war oft eine recht kurze; ja in den Tropen betrug sie manchmal nur 24 Stunden. Die sich dabei bildenden Gifte und die durch dieselben bedingten Vergiftungserscheinungen können sehr verschiedenartig sein. Beides müssen wir kurz besprechen. Den Symptomen nach teilt man diese Fischvergiftungen in drei Gruppen und redet demgemäss von einem Ichthyismus choleriformis, exanthematicus und neuroticus. Bei dem **Ichthyismus choleriformis** tritt choleraartiger Brechdurchfall ein und zwar oft gleichzeitig bei vielen Personen. Die diese üblen Erscheinungen bedingenden Fische waren Schellfische, Heringe, geräucherte Flundern, Störe (Accipenser), Stockfische (Gadus), Brassen (Pagrus und Sparus), Pfeilhechte (Sphyraena) etc. etc. In Russland giebt der Genuss von verdorbenem Störfleisch, namentlich in der in die Fasten fallenden Butterwoche, fast alljährlich zu Vergiftungen armer Leute Anlass. Die Sektion ergiebt Reizungserscheinungen des Magendarmkanals. Beim **Ichthyismus exanthematicus** kommt es zur Entwickelung roseartiger oder scharlachartiger Hautausschläge, welche sehr jucken und mit Fieber und allgemeinem Unwohlsein, Schwindel und Kopfschmerz verbunden sein können. Dieses Erkrankungsbild ist namentlich beobachtet worden nach dem Genuss von verdorbenen Thunfischen (Thynnus vulgaris, Thynnus pelamis) und nach Stöckerarten (z. B. Caranx fallax). Nebenbei können natürlich auch noch Darmerscheinungen vorhanden sein. Beim **Ichthyismus neuroticus** handelt es sich um schwere Nervenerscheinungen und um Nervenlähmungen. Diese Form der Erkrankung ist namentlich in Russland auch noch im letzten Jahrzehnt wieder beobachtet worden; früher war sie auch bei uns nicht selten. Sie ergreift gelegentlich auch Haustiere. Kochen der Fische wirkt langsam entgiftend. Die Lähmungen können sehr verschiedene Organe betreffen, so z. B. das obere Augenlid (Ptosis), einzelne Augapfelmuskeln (Doppelsehen), die Pupille (Mydriasis), den sogen. Accommodationsapparat (Accommodationsparalyse), die Schluckmuskeln, die Schleimdrüsennerven, die Speicheldrüsennerven, schliesslich sogar die Hirnrinde (Bewusstlosigkeit). Die die Vergiftung veranlassenden Fische sind in

Russland meist Störe; in Deutschland ist jedoch eine sieben Personen betreffende Vergiftung neurotischer Art beschrieben worden, wo zu lange aufgehobene Schleien die Ursache waren. Zwei Personen starben sogar daran. — Bei allen drei Formen des Ichthyismus hat man versucht, die sich bildenden Gifte chemisch zu isolieren. Sehr viel Mühe hat sich Brieger gegeben, aus absichtlich der Fäulnis überlassenen Fischen Gifte abzuscheiden. Namentlich durch Brieger kennen wir überhaupt erst jene Gruppe von Giften, welche man unter dem Namen Leichenalkaloide, Ptomaine, Ptomatine, Fäulnisbasen etc. bezeichnet. Dieselben bilden sich teils aus dem Eiweiss, teils aus dem in einzelnen Eiweissgebilden nebenbei enthaltenen Lecithin. Allerdings sind nicht alle bei der Fäulnis der Fische gefundenen Basen giftig; so sind z. B. Kadaverin, Putrescin, Neuridin und Gadinin in Form ihrer Salze ziemlich ungiftig. Sehr giftig sind dagegen das Leichenmuskarin, das Neurin, das Mydatoxin. Das den Geruch der schlechten Heringslake bedingende Trimethylamin ist wenigstens in grösseren Dosen giftig. Von den Mikroben, welche im Flusswasser stets vorkommen und daher an der Fäulnis von Fischen naturgemäss wohl Anteil nehmen, welche aber anderseits auch genau auf die von ihnen aus Eiweiss erzeugten Zersetzungsprodukte untersucht sind, nenne ich z. B. den Bacillus fluorescens liquefaciens. Er bildet nach O. Emmerling aus chemisch reinem Eiweiss (Fibrin) in Reinkulturen Methylamin, Trimethylamin, Cholin und Betain. Die letzten beiden Stoffe stehen chemisch dem Neurin bereits sehr nahe und dürften durch andere Fäulnisbakterien leicht in Neurin umgewandelt werden können. Ein von v. Anrep gefundenes, an Katzen auch von mir und meinem Schüler Schmidt geprüftes, chemisch aber noch recht unerforschtes Leichenalkaloid von sehr erheblicher Giftwirkung ist das sogen. Ptomatropin oder Leichenatropin. Es soll in Aether löslich sein. Vom salzsauren Salz desselben wirkten schon 0,2 mg bei Kaninchen tödlich. Als Hauptsymptome beschreibt v. Anrep Mydriasis, Erbrechen, stärkste Trockenheit der Schleimhäute, Durst, Dyspnöe, Tod durch Herzlähmung. Bei an Ptomatropin gestorbenen Menschen will der genannte Autor diese Base aus Magen, Darminhalt, Leber, Blut, Gehirn, Milz und Harn dargestellt haben. Eine Bestätigung dieser ungemein wichtigen Angaben steht freilich noch aus. Ich habe in verschiedenen Jahren durch die Liebenswürdigkeit des Dr. Bonwetsch in Saratow Störfleisch, welches in typischer Weise giftig gewirkt hatte, zur Untersuchung bekommen, habe mich aber nicht immer mit Sicherheit von der Anwesenheit einer atropinartig wirkenden Base in der Aetherausschüttelung des Extraktes überzeugen können. In Russland, wo derartige Vergiftungen durch Störfleisch namentlich gegen Ende der Fastenzeit, wie ich schon oben sagte, sehr häufig sind, fand v. Anrep stes Ptomatropin und daneben auch eine andere Base, welche muskarinartig wirkte, also wohl Cholin oder Neurin. Lieventhal fand selbst im nicht verdorbenen Störfleisch zwei Basen von bitterem Geschmack, die eine von „belladonnaartigem“ Geruch, die andere von „koniinartigem“. Ueber die Wirkung derselben ist aber nichts bekannt. Hinsichtlich der klinischen Symptome sind bei der in Rede stehenden Form der Fischvergiftung namentlich die okulopupillären Symptome sehr eingehend von Ophthalmologen unter-

sucht worden. Sie zeigen auf den ersten Blick eine gewisse Aehnlichkeit mit den Symptomen bei Verg. durch Atropin oder Skopolamin und bestehen in absoluter Trockenheit des stark geröteten und geschwollenen Gaumens und der Speiseröhre, vollständigem Versiegen der Speichelsekretion und Schweisssekretion, Lähmung der Schluckmuskeln, stärkste Mydriasis, Accommodationsparese, Ptosis, Lähmung der Nervi abducentes, oculomotorii und trochleares, Strabismus, Eingenommenheit des Kopfes, seltener in Konvulsionen. Der Herzschlag ist anfangs beschleunigt, dann abgeschwächt. Die Zunge ist rauh und belegt, oft rissig, der Stuhl ist angehalten. Es besteht Durst, Diplopie und allgemeine Mattigkeit; die Stimme ist rauh, fast bellend oder ganz aufgehoben. Erbrechen kann fehlen. Todesfälle sind schon in grosser Zahl beobachtet; nach Anreps Versuchen an Kaninchen kommen sie durch Herzlähmung zu stande. Er fand bei den Patienten eine Mortalität von 35 %. Nach Nik. Schmidt sind Februar, März und November die gefährlichsten Monate. Während dieser Zeit fand Schmidt in 100 g des verdorbenen Störfleisches bis 3 mg Ptomatropin, eine Dose, welche zwei Menschen zu töten im stande sein soll. — Im Anschluss an die Leichengifte der Fische müssen wir noch kurz erwähnen, dass analoge Giftsubstanzen und analoge Erkrankungsformen auch durch das Verderben anderer Seetiere und durch den Genuss solcher entstehen können. So beschrieb Lohmeyer eine choleraartige Erkrankung von 160 Personen, welche gekochte, aber dann zu warm aufgehobene und dadurch verdorbene Garneelen (Krebse) gegessen hatten. Man bezeichnet diese Krankheit geradezu als Garneelencholera und setzt sie in Parallele zum Ichthyismus choleriformis. — Endlich müssen wir im Anschluss an das über die Fäulnisprodukte der Fische Gesagte auch noch des rohen Leberthrans, wie ihn seinerzeit die norwegischen Fischer benutzt und zum Weltmittel gemacht haben, gedenken, der — vom Fettgehalt abgesehen — seine spezifische Wirkung einer Reihe von Leichengiften verdankt, welche sich in den Lebern erst nach der Entnahme aus den gefangenen Dorschen bilden. Man warf nämlich die Lebern in grosser Anzahl in ein auf Deck stehendes offenes Fass, in dem sie, der Sonne ausgesetzt, natürlich rasch faulten und dabei das in ihnen enthaltene Fett aussickern liessen. Der jetzige hellgelb aussehende Dampfthran hat mit jenem Mittel nur insofern Aehnlichkeit, als beide unangenehm schmeckendes Fett enthalten. Jener alte schwarzbraun aussehende enthielt aber ausserdem Butylamin, Amylamin, Hexylamin, Dihydrolutidin, Asellin, Morrhuin, Jecorin und Jecorinsäure und wirkte durch diese Stoffe namentlich auf die Drüsensekretion anregend und dadurch spezifisch, aber nicht gerade toxisch.

2. Gerade so, wie im vorstehenden durch Mikroben in toten Fischen Zersetzungen der Eiweisse und der Lecithinsubstanzen vor sich gehen, so können solche oder ähnliche Zersetzungen auch schon **bei Lebzeiten der Fische durch Krankheiten** derselben hervorgerufen werden. Ja soweit diese Krankheiten bakterieller Natur sind, können durch den Lebensprozess dieser Mikroben sogar weitere äusserst kompliziert zusammengesetzte organische Gifte entstehen, Toxine und Toxalbumine, welche bei einfacher Fäulnis sich nicht bilden. Erfahrene Fischer geniessen daher krank aussehende Fische niemals, sondern haben vor denselben Angst. Leider sieht man

manche solche bakterielle Erkrankung den Fischen im ersten Stadium nicht an. Ja es scheint solche bakterielle Fischinfektionen zu geben, welche diese Tiere kaum oder gar nicht schädigt, die Menschen jedoch, welche solche Fische essen, krank machen. Genauer untersucht ist von den zahlreichen in unsere Gruppe gehörigen Bakterien meines Wissens nur ein Bacillus der Karpfen und eine von Frau Sieber im kaiserlichen Fischbehälter zu St. Petersburg entdeckte Bakterienart, über die ich nach einem Referate der Chemikerzeitung berichte. Im genannten Fischreservoir brach ohne sichtlichen Grund eine grosse Sterblichkeit unter den Fischen aus. In dem Wasser desselben und in Wasser, in welchem die Fischleichen gelegen hatten, gelang es Frau Sieber, einen besonderen Bacillus piscicidus agilis zu isolieren. Er ist beweglich und besitzt zwei Formen. Die Bacillen frischer Kulturen sind 1—1,5 μ lang und 0,5—0,8 μ breit, mit abgerundeten Enden, oft zu zweien zusammenhängend. Bei älteren Kulturen sind die Stäbchen 2—3,5 μ lang und 0,3—0,5 μ breit, mit zugespitzten Enden. Präparate aus Bouillonkulturen zeigen vorzugsweise dicke, kurze Bacillen, die in der Mitte oder an einem Ende eine Verdickung (Spore) haben. Der Bacillus ist fakultativ anaerob und besitzt ein rasches Wachstum. Gelatine wird verflüssigt. Auf Kartoffeln werden weisslichgelbe, glänzende, Glasperlen ähnliche Kugeln erhalten. Milch gerinnt sehr bald, besonders bei Luftabschluss. Beim Wachstum werden Gase gebildet, die aus Kohlensäure und geringen Mengen Methylmerkaptan bestehen. Eine Temperatur von 68—70° tötet den Bacillus in 5—10 Minuten ab. Salzsäure färbt Bouillonkulturen rot, ähnlich der Cholerareaktion. Die Fische waren aus einem Fischbehälter der Fontanka (Nebenfluss der Newa) bezogen. In dem Wasser dieses Behälters und in den dort gleichfalls erkrankenden Fischen konnte derselbe Bacillus konstatiert werden. Der Bacillus ist für Kalt- und Warmblüter giftig; besonders wirksam sind Gelatinekulturen. Toxine können nicht nur aus den Kulturen, sondern auch aus eben gestorbenen oder sterbenden Fischen erhalten werden, mithin kann der Bacillus Infektion und Intoxikation hervorrufen. Ein ½stündiges Kochen des Fisches zerstört seine giftige Wirkung beim Genuss noch keineswegs. Ob der Bacillus auch für den Menschen giftig ist, vermag Frau Sieber nicht zu entscheiden. Sie schliesst aber diese Möglichkeit nicht aus, da das plötzliche und überaus heftige Wiederauftreten der Cholera im Dezember 1893 in St. Petersburg, welches, wie nachgewiesen wurde, nach Genuss von Fischen der Fall war, mit Intoxikation durch genannten Bacillus in Zusammenhang zu stehen scheint, besonders da bei zwei tödlichen Ausgängen in den Stühlen der Bacillus piscicidus agilis gefunden wurde. Die sich in Karpfen entwickelnden Gifte wurden von Fischel & Enoch studiert. Der sie produzierende Bacillus ist 1—3 μ lang, verflüssigt Gelatine und vermag anaerob nur mangelhaft sich zu entwickeln. Die Giftsubstanz wurde aus der Bouillonkultur isoliert und erwies sich als eine Toxalbumose, welches bei Warmblütern Lähmung der Respirations- und Gefässcentren und Parese der Extremitäten macht. Dieses Gift entsteht sowohl intra vitam wie auch noch post mortem, also gerade wie bei dem Bacillus der Frau Sieber. Bei innerlicher Darreichung macht das Gift Enteritis und Brechdurchfall. — Anhangsweise möge hier bei den Fischbakterien noch erwähnt werden, dass es Angaben, z. B. von

Günther und von Marshall, giebt, welche das Giftigwerden mancher an sich unschädlichen Fische auf die Aufnahme „giftiger Weichtiere“ oder von Aas schieben. Eine genauere Angabe aber, welche giftigen Weichtiere dies sind, und wer den Beweis geliefert hat, dass deren Genuss diese Fische für den Menschen giftig gemacht habe, konnte ich nirgends finden.

3. Wir kommen jetzt zu der interessanten Gruppe von Fischen, bei denen **einzelne innere Organe** immer oder wenigstens zu gewisser Jahreszeit für den Menschen giftig sind, ohne dass an eine Erkrankung oder abnorme Ernährung dieser Fische irgendwie gedacht werden könnte. Als Waffe zur Verteidigung können diese Fische die giftigen Organe nicht gebrauchen; dazu müsste das Gift äusserlich sitzen oder nach aussen entleert werden können. Dieser Fall kommt auch vor, wird von uns aber erst in einer späteren Gruppe besprochen werden. Die Fische unserer in Rede stehenden Gruppe haben von ihrem Gifte gerade so wenig Vorteil als die spanische Fliege von dem ihrigen. Wir wollen hier vier verschiedene Arten derselben besprechen.

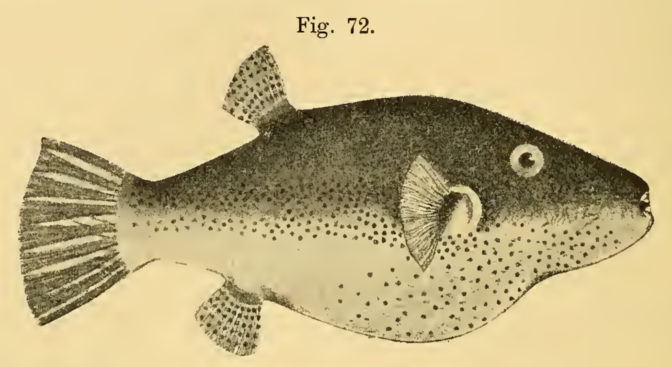
a) Das Fleisch der Barbe (Barbus fluviatilis s. Cyprinus Barbus) schadete bisher noch nie, während der Rogen, namentlich zur Laichzeit, schon recht oft sogen. Barbencholera, d. h. Brechdurchfall veranlasst hat. In Italien ist es daher von März bis Mai verboten, Barben zum Verkauf zu bringen. In Deutschland und Frankreich, wo die Barbencholera ebenfalls (namentlich 1851) aufgetreten ist, scheint eine derartige gesetzliche Bestimmung nicht zu existieren. Die Aehnlichkeit der Erscheinungen der Barbencholera mit der Cholera nostras ist eine sehr weitgehende; selbst Wadenkrämpfe, Anurie und Kollaps können vorkommen und an Cholera asiatica erinnern. Marshall will die Barbencholera dadurch erklären, dass dieser Fisch gern Aas frisst. Franque berichtet, dass von einer Gesellschaft, in welcher Barben genossen wurden, vier Personen, welche vom Rogen gegessen hatten, erkrankten, während die übrigen, welche nur vom Fleisch dieser Tiere gegessen hatten, gesund blieben. Einen analogen beweisenden Fall hat Münchmeyer in Minden beobachtet. Der Zeitgenosse Friedrichs des Grossen, der „alte Block“, ein guter Arzt und berühmter Fischkenner, ass mit Vorliebe samt seiner Familie jahraus jahrein Barbenrogen und ist nie erkrankt, war also wohl immun geworden. Medizinalrat Huber in Memmingen ass absichtlich alle Teile von Barbus fluviatilis und erkrankte allerdings, aber nur mit leichtem Durchfall. In selteneren Fällen war es nicht der Rogen der Barbe, welcher so wirkte, sondern der des Karpfens, der Schleie, des Hechtes und des Brachsen (Abramis Brama). Von ausländischen hierher gehörigen Fischen seien wenigstens drei in mittelasiatischen Flüssen lebende Arten von Schistothorax und zwei von Sparus genannt. Eine der letzteren, Sparus maena, wird im Deutschen geradezu als Laxierfisch bezeichnet. Dass zwischen dem Ichthyismus choleriformis und der Barbencholera symptomatisch wie ätiologisch grosse Aehnlichkeit besteht, braucht wohl nicht erst hervorgehoben zu werden. So kommt es, dass bei einzelnen Fischen, wie z. B. bei den Brassen und Pfeilhechten, die Angaben der Autoren, ob der Rogen derselben schon bei Lebzeiten der Fische und ohne Mikroben oder erst einige Zeit nach dem Tode giftig wirke, auseinander gehen. Zum Schluss seien noch als wohl in diese

Gruppe gehörig zwei nahe Verwandte des Herings, die Borstenflosse (Meletta Thrissa Bloch) und die Giftsardelle (Meletta venenosa Cuv.), genannt. Zwar behauptet Günther, dass diese beiden tropischen Tierarten nur bei gewisser Ernährungsweise giftig würden; andere Berichterstatter behaupten dagegen, dass die Eierstöcke und vielleicht sogar noch andere Organe bei ihnen immer giftige Wirkungen auf den Menschen besässen. Auf einem französischen Kriegsschiffe erkrankten nach Genuss dieser Fische von 50 Mann 30 schwer und 5 starben sogar daran, zum Teil unter heftigen Krämpfen, Inanitionsdelirien und Brechdurchfall. In einem von Gläser beschriebenen wohl hierher gehörigen Falle bekam ein Matrose profuse Blutungen aus Mund und After und die Sektion ergab ulceröse Zerstörung der Schleimhaut im Dünn- und Dickdarm. In anderen Fällen ergab die Sektion ebenfalls Reizungserscheinungen des Magendarmkanales. Die beiden Melettaarten bilden den Uebergang zu der folgenden Untergruppe.

b) Bei der in ostasiatischen Gewässern schon oft auf Schiffen und bei den dortigen Eingeborenen beobachteten sogen. Fuguvergiftung handelt es sich ebenfalls um ganz gesunde, frische Fische. Wie bei der Barbe ist auch bei ihnen das Muskelfleisch ganz bekömmlich, während andere Organe so giftig sind, dass sie seit alters in Japan zum Mord und Selbstmord verwendet worden sind. Am gefährlichsten sind die Eierstöcke; dann folgen Leber, Hoden, Haut, Magen, Darm. Sehr kleine Mengen des Giftes sind auch im Blute nachweisbar. Das Gift, welches ausser von Gubarow, Savtschenko und Remy namentlich von japanischen Forschern untersucht worden ist, ist kein Alkaloid, kein gewöhnliches Eiweiss und kein Ferment. Ich halte es nicht für ausgeschlossen, dass dieses Gift, da es auch in den männlichen Geschlechtsdrüsen dieser Fische gefunden worden ist, chemisch zu den von A. Kossel und seinem Schüler W. H. Thompson studierten Protaminen in Beziehung steht. Diese kommen nämlich namentlich im Samen der Fische vor und sind sämtlich giftig. Wie das Fugugift setzen sie den Blutdruck infolge von Paralyse des vasomotorischen Centrums stark herab, lähmen die Atmung und schwächen das Herz. Nach einigen wirkt das Fugugift ausserdem noch in der Weise des indianischen Pfeilgiftes Kurare lähmend auf die peripheren Enden der Bewegungsnerven, während Takahaschi dies in Abrede stellt. Die zu den Protaminen gehörigen Giftstoffe sind kurz folgende: das Salmin des Lachssperma (1874 von Miescher dargestellt), das Clupein der Heringsmilch, das Scombrin des Makrelensperma, das Sturin des Störsperma und das Cyclopterin des Sperma des Seehasen (Cyclopterus lumpus). Diesen Stoffen wurden in letzter Zeit noch das α- und β-Cyprinin aus dem Sperma von Cyprinusarten beigefügt. Die Kosselschen Protamine haben durchaus Alkaloidcharakter und können daher sehr wohl mit den Leichenbasen verglichen werden. Sie finden sich in den von Kossel untersuchten Fischen nicht frei, sondern in ungiftiger Form als nukleinsaure Verbindung. Es wäre aber wohl denkbar, dass in den Fugufischen diese Protamine oder damit verwandte Substanzen in besonders grosser Menge gebildet werden und zum Teil frei oder nur locker gebunden vorhanden sind. Jedenfalls sind nach

dieser Richtung hin neue Versuche nötig. Bei der Sektion von Hunden, welche Fremy mit Fuguextrakt vergiftet hatte, fanden sich Speicheldrüsen und Pankreas injiziert und ekchymosiert, in Magen und Darmkanal kleine Hämorrhagien und punktförmige Rötung, durch Injektion der Drüsen mit Blut bedingt. Die anderen Organe, wie Leber und Nieren, waren bei sofortiger Sektion mit schwarzem Blute erfüllt, wie nach dem Tode an Asphyxie. Veränderungen im Nervensystem

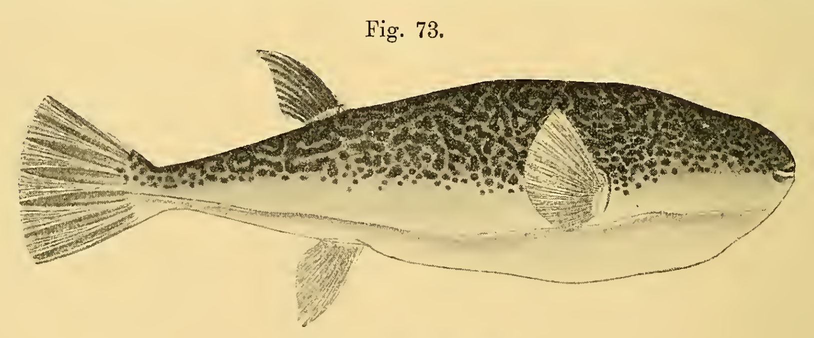
Fig. 72.



Tetrodon rivulatus.

fanden sich nicht. Der Darm war aber niemals normal. Die wissenschaftliche Zoologie rechnet die Fugufische zu den sogen. Igelfischen oder Bläsern, welche die Merkwürdigkeit haben, ihre Speiseröhre in ungeheurer Weise durch Luft aufblähen und sich dadurch eine kugelähnliche Gestalt geben zu können. So aufgeblasen lassen sie sich mit der Bauchseite nach oben auf dem Wasser treiben. Diese Gruppe

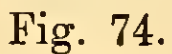
Fig. 73.

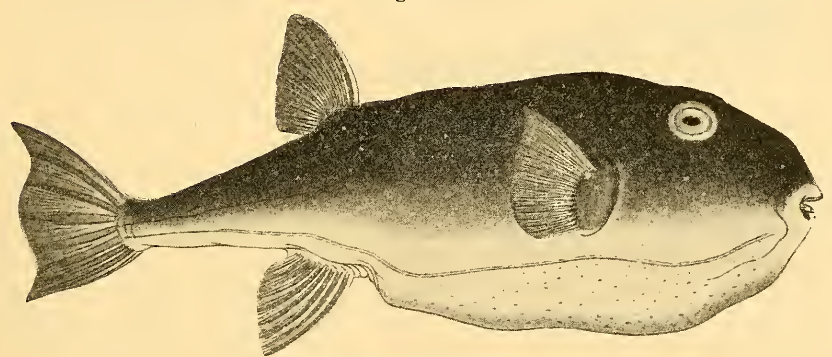


Tetrodon vermicularis.

der Bläser umfasst die Gattungen Diodon, Chilomycterus, Tetrodon etc. Sämtliche japanische Fugufische gehören zur Gattung Tetrodon. Ich nenne als giftig die Spezies Tetrodon chrysops, T. lunaris, T. porphyreus, T. pardalis, T. poicilonotus, stellatus, T. stictonotus, T. rubripes, T. rivulatus, T. vermicularis und T. laevigatus. Die drei letztgenannten zeigen Fig. 72—74. Unter den etwa 60 bis jetzt beschriebenen Arten von Tetrodon sind viele ganz ungiftige, die sich über die verschiedensten südlichen Meere verteilen und auch in die grossen Flüsse hineingehen. Die sieben in Japan vorkommenden

giftigen unterscheiden sich nach Takahaschi in Bezug auf ihr Gift nur quantitativ, nicht qualitativ. Alle bleiben auch beim Kochen giftig. Bei allen finden sich in der Haut stachlige Knochenkörperchen, ja wirkliche scharfe Stacheln, die das Anfassen der Tiere recht unangenehm machen, obwohl an den Stacheln natürlich kein Gift sitzt. Auch die Gattung Chilomycterus verhält sich in dieser Beziehung wie Tetrodon. Die giftigste Spezies ist der Tigerfisch, Chilomycterus tigrinus Cuv. des Indischen Ozeans. Eine Ausnahme in Bezug auf die Stacheligkeit macht nur der in Aegypten sehr bekannte Fahak des Nil, Tetrodon Fahaka, von welchem Geoffroy berichtet. Diese Tiere kommen zur Zeit der Ueberschwemmung nach Unterägypten und liegen beim Rückgang des Wassers massenhaft auf dem Schlamm. Alt und Jung freut sich ihrer Ankunft, und die Kinder spielen mit ihnen wie bei uns mit den an den Strand getriebenen Quallen. Sie treiben die aufgeblasenen


Fig. 74.



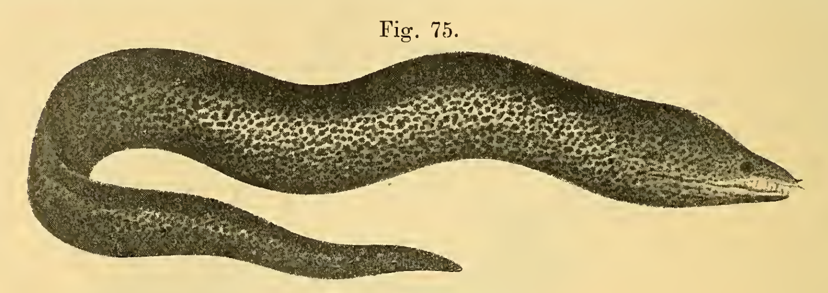
Tetrodon laevigatus.

und umgestürzten Kugeln auf dem Wasser umher, blasen sie auf und bedienen sich derselben, wenn sie ausgetrocknet sind, als Bälle. Von Vergiftung durch den Fahak ist in Aegypten nichts bekannt. In Japan ist der Verkauf sämtlicher Tetrodonarten gesetzlich verboten.

c) Der Flussaal und der Meeraal (Anguilla, Conger, Muraena) sind, wie jedermann weiss, in gekochtem Zustande zwar, wenn sie fett sind, schwer verdaulich, aber doch nicht giftig. Unsere Fig. 75 zeigt eine hierher gehörige Muränenart. Und doch enthalten diese Tiere roh ein Gift, welches dem Schlangengift ähnlich, nur dreimal schwächer wirkt. Wie das Schlangengift wirkt es bei kleinen Dosen nur bei Einführung unter die Haut oder ins Blut, aber nicht bei Einführung in den Magen. Das Gift befindet sich im Blutserum dieser Tiere und verbreitet sich mit dem Blute über den ganzen Körper. Nach Bénech kann man auch aus dem Aalfleische ein Gifteiweiss abscheiden. Nach Cignetti enthält auch das Blutserum der Schleie, Tinca vulgaris, ein dem Aalblutgift ähnliches Gift, welches bei Warm- und Kaltblütern das Nervensystem und das Herz lähmt und Gastroenteritis, Albuminurie und Glukosurie erzeugt. Das Aalgift gehört zu den Toxalbuminen und hat von A. Mosso, der es entdeckt hat, den Namen Ichthyotoxicon erhalten. Im Serum der Flussaale der Ostseeküste ist es nach

Springfeld in viel geringerer Menge oder in einer viel milder wirkenden Form enthalten. Die Wirkungen bestehen bei Warmblütern erst in Reizung, dann in Lähmung des Atemcentrums, in Konvulsionen, Schlafsucht, Apathie und Schwinden der Tastempfindung. Das Blut verliert seine Gerinnbarkeit und seine Blutkörperchen lösen sich auf. Die Sektion ergiebt degenerative Veränderungen namentlich der Nieren (Pettit). Bei Fröschen tritt periphere Nerven- und Muskellähmung ein; grössere Dosen verlangsamen auch den Herzschlag. Dass grosse Dosen des Aal-

Fig. 75.

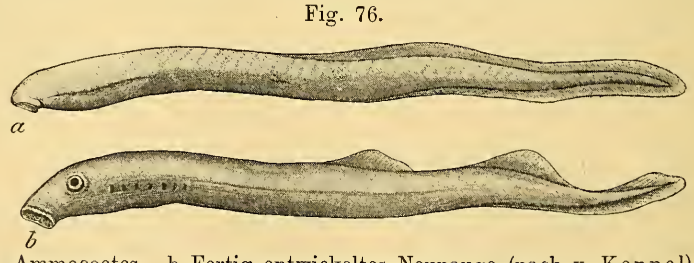


Muraena moringa.

blutes vom Magen nicht völlig entgiftet werden, dafür dient ein von F. Pennavaria berichteter Fall zum Beweis. Ein Mann, welcher das frische Aalblut von 0,64 kg italienischen Aalen unter 200 ccm Wein innerlich einnahm, bekam den heftigsten Brechdurchfall, sowie Schaumbildung im Munde, stertoröse Atmung, bleierne Gesichtsfarbe, glasiges Aussehen der tief eingesunkenen Augen etc. Wir werden weiter unten die Muränen nochmals zu erwähnen haben, da sie noch ein zweites Gift, nämlich im Munde, produzieren. Unsere Fig. 75 zeigt die Muraena moringa des Atlantischen Ozeans; ihr Blut und ihr Mundgift soll sehr wirksam sein.

d) Im frischen rohen Neunauge (Petromyzon marinus und fluviatilis), welches uns Fig. 76 a und b im Larvenzustand, den man Ammocoetes nennt, und im entwickelten Zustande vorführt,

Fig. 76.



a Ammocoetes. b Fertig entwickeltes Neunauge (nach v. Kennel).

scheinen nach P. Prochorow und Cavazzani sogar zwei verschiedene Gifte vorhanden zu sein. Das eine befindet sich im Blute und wird durch Kochen entgiftet. In ungekochtem Zustande wirkt es wie das Ichthytoxicon. Das andere scheint von der Haut abgesondert zu werden und bleibt auch noch wirksam, wenn man die Fische zu

Suppe zerkocht. Nach Prochorow kommt Vergiftung durch diese Substanz im Jamburgschen Kreise in Russland nicht selten vor und äussert sich in schweren ruhrartigen, oft blutigen Durchfällen. Man weiss dort zu Lande, dass dieses Gift von den Tieren nach aussen in Form eines schaumigen Schleims abgegeben wird, wenn man sie lebend mit Salz bestreut. Es war mir von grösstem Interesse, zu erfahren, dass auch an der Ostseeküste ganz allgemein die Sitte besteht, die Neunaugen, bevor man sie röstet, sich „in Salz zu Tode laufen“ zu lassen. Husemann vermutete, dass die Flussneunaugen, weil sie sich gern in der Nähe von Latrinen aufhalten, hier „putrides Gift“ aufnehmen, und dass sie dadurch ihre Giftigkeit erhalten. Ich kann dieser Ansicht nicht beistimmen.

4. Die Neunaugen bilden den Uebergang zu den **Fischen mit Giftdrüsen.** Naturgemäss sitzen diese in der Haut oder im Munde. Nach Entfernung der Haut bezw. des Kopfes sind solche Fische ungiftig und zum Teil sogar wohlschmeckend. Das Gift dient als Waffe zur Verteidigung bezw. zum Angriff. Natürlich kommen im Bau und in der Anordnung der Giftapparate Verschiedenheiten vor und müssen wir deshalb mehrere Untergruppen unterscheiden.

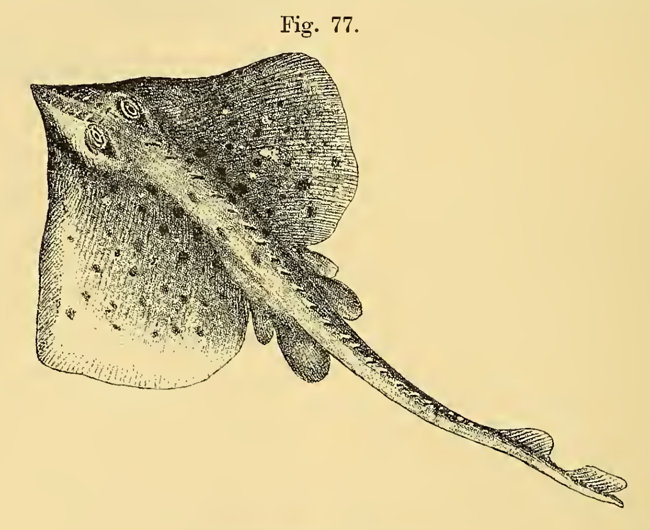
a) Gleich an erster Stelle sind nochmals die Seeaale zu nennen, da sie eine am Gaumen befindliche, mit Giftdrüsen ausgekleidete, weite Tasche haben, die sich nach einigen (nicht hohlen) Gaumen- und Maxillarzähnen hin entleert und dadurch deren Biss giftig macht. Hierher gehören z. B. Muraena helena und Muraena moringa (Fig. 75). Auch der mit riesigen Zähnen bewaffnete Maulfisch der Tiefsee (Stomias boa) wird, z. B. von Scheube, hierher gerechnet; doch möchte ich bezweifeln, dass über diesen schwer zugängigen Fisch genügende Beobachtungen vorliegen.

b) Bei dieser Untergruppe sitzen die Giftdrüsen an (meist drei) Stacheln der Kiemendeckel. Das Gift fliesst durch die hohlen Stacheln in die Wunden, welche das Anfassen des Fisches dem Menschen verursacht. Die Giftdrüsen funktionieren nur zur Laichzeit. Hierher gehört der hier zu Lande als Knurrhahn bezeichnete Cottus scorpio und der Seebulle, Cottus bubalis. Unsere einheimischen Fischer wissen zur Genüge, dass die von diesen Fischen verursachten kleinen Wunden nur langsam und schwer heilen. Auch die in manchen Gegenden üblichen Bezeichnungen Donnerkröten und Seeskorpione deuten die Giftigkeit dieser Tiergruppe zur Genüge an. Gewöhnlich versteht man unter Seeskorpion den Acanthocottus scorpius. Dieser hat gerade wie Cottus drei Giftstacheln an den Kiemendeckeln. Nach G. Braun macht er höchst bedenkliche Vergiftungserscheinungen, auch wenn die Wunde nur minimal ist. Immer kommt es zu Drüsenschwellung und Schmerzen und manchmal zu Brandigwerden der Umgebung des Stiches.

c) Die Giftdrüsen sitzen an oder in der Haut nicht oder nicht nur des Kopfes, sondern des übrigen Körpers; dies kann aber vorn, hinten, oben, unten, kurz an den verschiedensten Stellen sein. Stets aber sitzen sie neben einem Giftstachel, an welchem das Gift in einer Rinne in die Wunde fliesst. Die Giftdrüse kann für gewöhnlich offen sein, oder sie ist an sich ein geschlossener Sack und öffnet sich nur, wenn man den Stachel berührt. Als Beispiel für Sitz

der Stacheln und der Drüsen an dem langen spitzen Schwanze nenne ich die Gruppe der Rajides oder Rochen (Fig. 77), von denen der Seeadler (Myliobates aquila) und der Stechrochen (Trygon pastinaca) die wichtigsten sind. Der Seeadler darf in Italien schon längst nur nach vorheriger Entfernung des Stachels auf den Markt gebracht werden. Nach P. Sartorius (1902) hat die italienische Regierung in neuester Zeit, zur Verhütung der doch immer wieder vorgekommenen schweren Unfälle, angeordnet, dass die Fischer, falls dies gefährliche Tier in ihre Netze gerät, es sofort töten und den Kadaver vernichten. Merkwürdigerweise halten einige Zoologen den Seeadler für ungiftig. Der Stechrochen, welcher auch Giftflunder oder Feuerflunder heisst, hat schon im Altertum einen üblen Ruf gehabt. Der oben S. 489 schon erwähnte Oppian von Anazarbos erzählt in seinen Halieutica, einem Lehrgedicht in fünf Büchern, über den Fischfang, dessen Entstehung

Fig. 77.



Rochen (nach v. Kennel).

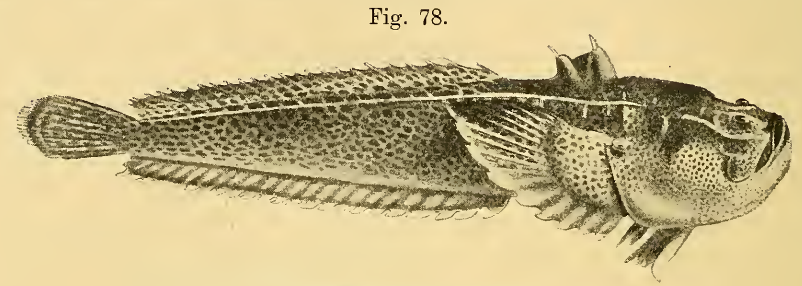
in die Zeit Marc Aurels fällt, dass Odysseus hochbetagt an einer Wunde gestorben sei, die er sich bei einer Verletzung durch den Stachel eines Giftrochens zuzog, den Telemachos als Lanzenspitze benutzt hatte. Die Bewohner der Mittelmeerküsten mussten von der Möglichkeit dieser Todesart allerdings Kenntnis haben; denn in diesen Gewässern ist die übrigens auch in allen anderen europäischen Meeren vorkommende Familie der Gift- oder Stechrochen besonders häufig, und ihr typischer Vertreter, eben unsere Giftflunder, ein hässlich schmutziggelb gefärbter, etwa 5—6 kg schwerer und meterlanger Fisch, schlägt heutigen Tages wie vor Jahrtausenden den Badenden mit seinem peitschenförmigen, mit Stacheln besetzten Schwanze Wunden, die durch die Absonderung der unter den Stacheln sitzenden Giftdrüsen derart vergiftet werden, dass furchtbare Krampfanfälle und nicht selten der Tod die Folge sind. — Ueber die anatomischen Verhältnisse der Trygon- (und Acanthias)-stacheln sind wir durch eine eingehende anatomische Arbeit von Ritter kürzlich unterrichtet worden.

Als Beispiel für den Sitz des Giftstachels vor der Rückenflosse nenne ich den Stöcker (Caranx). Die europäischen Arten scheinen, obwohl sie ihres wohlschmeckenden Fleisches wegen oft gefischt werden, doch nur selten die Fischer gefährlich zu verletzen; dagegen gelten die beiden ostindischen Arten Caranx crumenophthalmus und Caranx hippos für recht giftig.

Das an den europäischen Küsten häufige grosse Petermännchen (Trachinus draco) hat an der vorderen Rückenflosse und an den Kiemendeckeln aufrichtbare Stacheln und verursacht damit sehr schmerzende vergiftete Wunden. Nach G. Braun wird dieser Fisch an der dalmatinischen Küste sehr gefürchtet. Die von ihm verursachten Wunden werden sehr oft brandig. Das Gleiche gilt von seinen beiden nächsten Verwandten, d. h. vom kleinen Petermännchen (Trachinus vipera) und vom gestreiften (Trachinus radiata). Alle drei haben von der Spitze bis zur Basis ihrer Giftstacheln jederseits eine tiefe Rinne, in welcher ein zartes Röhrchen liegt, welches das Gift der sackartigen Giftdrüse fast bis zur stahlharten Spitze des Stachels hinführt und hier in einer Scheide endet. Das Gift macht beim Menschen stark schwellende und schmerzende Wunden und Lymphangitis. Nach J. P. Schmidt erzeugt es bei Fröschen nach perkutaner und subkutaner Einspritzung blutige Ausschwitzungen; nach Pohl macht es motorische und sensible Lähmung und Herzschwäche. Der neueste Untersucher des Giftes von Trachinus draco ist Dunbar-Brunton. Er macht auch über die anatomischen Verhältnisse genaue Angaben. Das Gift ist nach ihm leicht zersetzlich, wird besonders in der Laichzeit stark abgesondert und ist beim Männchen stärker wirksam als beim Weibchen. Es stellt eine klare, durchsichtige, schwach saure Flüssigkeit vor. Bei Meerschweinchen und Ratten erzeugte es bei Versuchen des genannten Autors nach Einspritzung unter die Haut lokale und resorptive Wirkung. Die lokale besteht in Entzündung der Umgebung der Applikationsstelle, oft bis zur Nekrose sich steigernd. Die allgemeine Wirkung besteht in Lähmungen und Kollaps. Der Tod der Tiere erfolgte je nach der Giftmenge in 1—16 Stunden. Die von unserem Autor mitgeteilten Wirkungen auf den Menschen stimmen zu allem obigen. Sie bestehen nach ihm in starker lokaler Entzündung, Oedem und Gangrän. Die resorptive Wirkung äusserte sich bei den Patienten in heftigen blitzartigen Schmerzen, Erstickungsgefühl, Delirien. Der Tod erfolgt im Koma. Erfolgt Genesung, so können darüber Wochen vergehen. Nach Briot und nach Kyes wirkt das Trachinusgift an sich nicht hämolytisch; es erlangt diese Fähigkeit aber, wenn man es der Lecithidbildung unterwirft. Die Therapie besteht bei Trachinusstich in Ausbrennen, Ausätzen, Behandeln mit Kaliumpermanganat und in Darreichung von schmerzlindernden Mitteln. Nach einigen Autoren soll beim Menschen auch Salmiakgeist, auf die frische Wunde gebracht, entgiftend wirken. Die Leber gilt gegessen bei den Fischern ebenfalls als Gegengift. — Ich will nicht verheimlichen, dass es Autoren giebt, welche die Giftigkeit der Petermännchen direkt in Abrede stellen, wie z. B. Friedrich Heincke; auch Günther will kein besonderes Giftorgan bei ihnen gefunden haben, sondern vermutet nur, dass ihr „schleimiges Sekret giftige Eigenschaften habe". Ich brauche wohl

nicht erst zu sagen, dass für die Pharmakologie die Giftigkeit dieser Tiere nicht mehr zweifelhaft ist. Uebrigens findet sich schon bei Aristoteles eine Stelle, welche ich auf die Giftwirkung der Petermännchen beziehen möchte. Dieser Autor sagt nämlich in seiner Naturgeschichte: „Die Welse sterben an seichten Stellen in Menge, wenn sie von dem Draco, der Schlangenart, geschlagen werden.“ Die Kritik von Aubert und Wimmer hat die ganze Stelle als eingeschoben erklärt. Ich halte nur die Worte „der Schlangenart“ (τοῦ ὄφεως) für

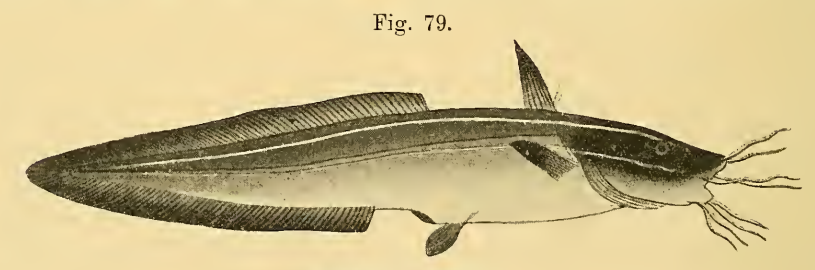
Fig. 78.



Thalassophryne reticulata.

Interpolation eines späteren kenntnislosen Bearbeiters. Die Stelle erhält nämlich sofort Sinn, wenn man sie auf das wohl schon den Alten schlangenähnlich erschienene kleine Petermännchen, Trachinus vipera, bezieht. Dieses vergräbt sich in den Sand seichter Stellen, so dass höchstens die Spitzen seiner Stacheln hervorstehen. Kommt nun ein plumper Wels ungeschickt angeschwommen und berührt die Stacheln, so verwundet er sich und stirbt, da das Trachinusgift für viele andere Fische giftig ist. Dies hat offenbar schon Aristoteles gewusst. Die

Fig. 79.



Plotosus anguillaris.

von Aubert und Wimmer beliebte Uebersetzung „von der Schlange gebissen“ ist natürlich ganz unrichtig. Im Original steht τυπτόμενοι, d. h. „geschlagen“ oder „berührt“, was sehr gut passt.

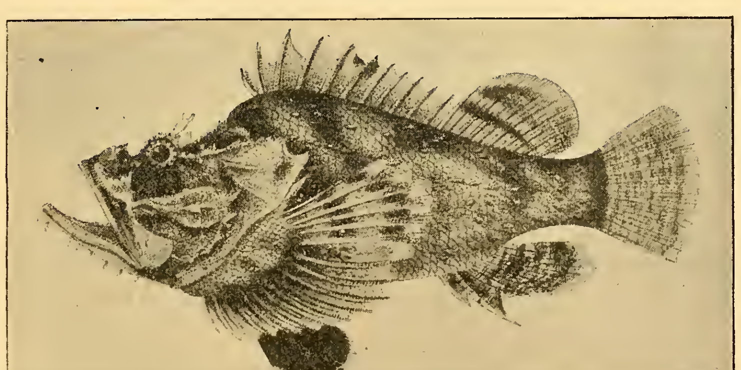
Zwei giftgefüllte Hohlstacheln, einen am Kiemendeckel und einen am Rücken, besitzen die beiden tropischen Fische Thalassophryne reticulata (Fig. 78) und Th. maculosa. Letzterer ist im Karaibischen Meere zu Hause.

In eine weitere Untergruppe gehört die dem Wels (Silurus) verwandte, aber durch Giftigkeit von ihm sich unterscheidende Gattung Plotosus, von der namentlich die beiden Arten Plotosus lineatus und Pl. anguillaris (Fig. 79) wichtig sind. Sie finden sich im Indischen

und im Grossen Ozean. Die vordere Rückenflosse dieser Tiere besitzt einen starken, langen, hohlen Stachel, der mit einem Giftapparat in Verbindung steht. Beim Stich bricht die feine geschlossene Spitze des Stachels ab und das Gift entleert sich in die Wunde. Ob auch am Kiemendeckel noch Giftdrüsen sitzen, wie behauptet wird, ist mir zweifelhaft. Mit Plotosus ist nicht die Seeschlange Platurus zu verwechseln; allerdings führt Linstow auch einen giftigen Fisch mit Namen Platurus lineatus Bl. an und rechnet ihn in unsere Gruppe, während Günther und auch Claus einen Fisch dieses Namens nicht kennen.

Sehr auseinandergehend sind die Ansichten über den Barsch, d. h. über die Gattung Serranus, von der es allerdings 150 Arten giebt. Nach Aussage der Zoologischen Station in Neapel sind der Schriftbarsch, Serranus scriba, und die ihm verwandten Arten ungiftig, während andere Autoren behaupten, dass sich bei diesen Tieren am Bauche mit Giftdrüsen in Verbindung stehende

Fig. 80.



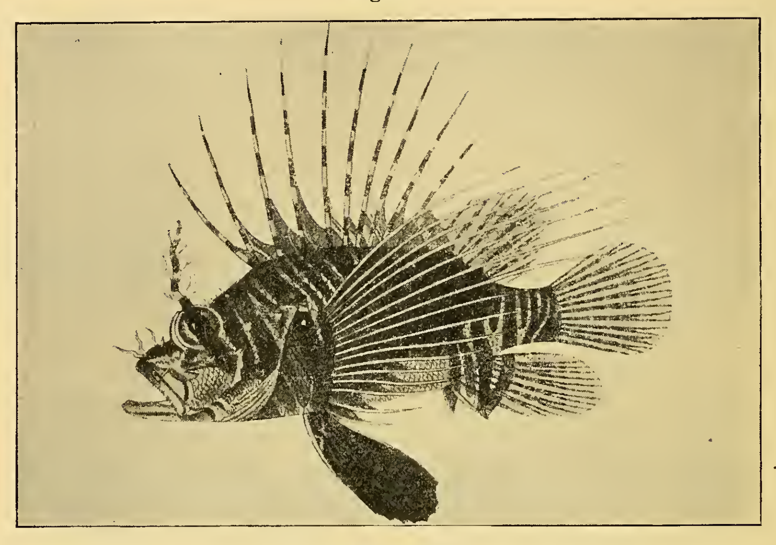
Scorpaena diabolus.

Stacheln befänden und dass daher bei der Zubereitung zum Mahle immer diese Hautstelle vorher abgezogen werde. Savtschenko bildet Serranus creolus des Karaibischen Meeres als giftig ab.

Im stärksten Gegensatz zu diesen wenn überhaupt so doch nur spärlich mit Giftstacheln versehenen Tieren stehen die sowohl am Kopfe als auch am Körper mit vielen sehr scharfen und teilweise auch giftführenden Stacheln versehenen sogen. Panzerwangen (Cataphracti), zu denen z. B. die Drachenköpfe und der Seeteufel (Scorpaena diabolus) gehören. Letzteren, der in tropischen Meeren zu Hause ist, zeigt unsere Fig. 80. Seine beiden nächsten Verwandten, die Meersau (Scorpaena scrofa) und der Meereber (Scorpaena porcus) kommen im Mittelmeer vor, sind aber weniger gefürchtet. Das Gift des Seeteufels wirkt ähnlich wie das des Petermännchens. Die auch in diese Gruppe gehörigen Truthahnfische (Pterois volitans und Pt. antennata) werden nach Entfernung der Gifthaut z. B. auf Ceylon gegessen. Unsere Fig. 81 zeigt die letztgenannte Art. Weiter gehören hierher die Gattungen

Amphacanthus und Uranoscopus. Scheube führt als besonders giftigen Vertreter unserer Gruppe Pelor japonicum an. Ein von ihm behandelter Japaner, der von diesem Fische einen Stich in den

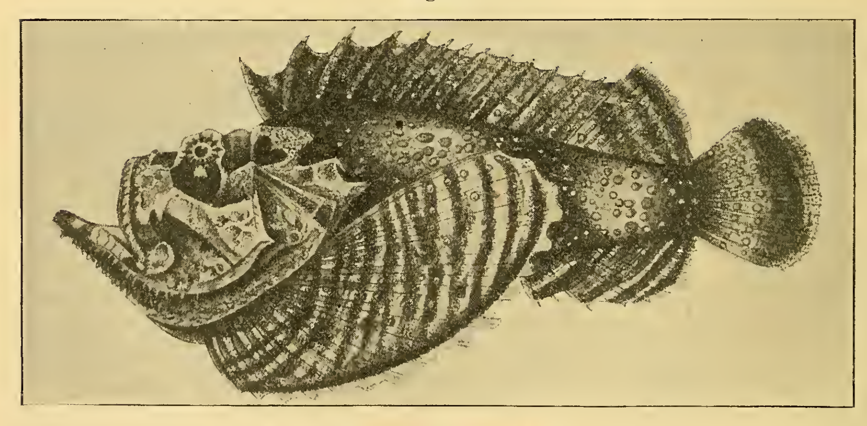
Fig. 81.



Pterois antennata.

linken Daumen erhalten hatte, bekam eine sich rasch auf den Arm verbreitende Phlegmone. Diese führte zu Brand und machte am 11. Tage die Amputation des Oberarms nötig. Auch Periostitis

Fig. 82.



Synanceia verrucosa.

und Osteomyelitis mit Sequesterbildung ist infolge der Gifte der Fische unserer Gruppe nach Scheube beobachtet worden. Wie weit dabei bakterielle Verunreinigung der Wunde mit beteiligt war, lässt sich nicht sicher entscheiden. Der bei Réunion häufige, in Fig. 82

dargestellte Zauberfisch, Synanceia verrucosa, sowie die nahestehende Art Syn. brachio in Polynesien und dem Ostindischen Ozean haben zu beiden Seiten der Rückenflosse einen langen, prall mit Gift gefüllten, aber geschlossenen Sack. Berührt man die Flosse unsanft, so platzt er und das Gift spritzt meterweit heraus. Gleichzeitig verursachen 13 spitzige Flossenstrahlen eine mit Gift sich imprägnierende Wunde, die sofort furchtbar schmerzt, sich entzündet und sogar oft brandig wird. Dabei kommt es zu kaltem Schweiss, Fieber, Erbrechen, Konvulsionen, Durchfall und Kollaps oder zu monatelangem Siechtum. Bottard berichtet sogar von sieben Todesfällen, welche er in Erfahrung gebracht hat. Das Gift wird von echten Giftdrüsenzellen gebildet. Von hier gelangt es in das sackartige Reservoir und, wenn letzteres durch Druck platzt, durch den Kanal der Flossenstrahlen nach aussen. Jeder Rückenflossenstrahl hat zwei solche Reservoire; mithin besitzt der Fisch deren im ganzen 26. Da in jedem derselben sich 0,5 g Gift findet, sind im ganzen 13 g Gift disponibel. Die Drüsen, welche dasselbe absondern, liegen in den Wandungen der Reservoire und ähneln im Aussehen den Lieberkühnschen Drüsen der Katze. Das Gift selbst ist hellbläulich und reagiert schwach sauer. Seine Wirkung auf Menschen und Tiere besteht in lokalem Absterben der damit in Berührung gekommenen Gewebsabschnitte. Der Tod erfolgte in einem Falle schon nach einer halben Stunde, bei einem zweiten Patienten nach 11 Stunden und bei einem dritten nach einigen Tagen.

Lit. Zusammenfassende Arbeiten. F. J. Lipp et J. Sichler, De piscibus venenatis. Partes duae. Tubingae 1829—30. — Autenrieth, Das Gift der Fische. Tübingen 1833. — A. C. L. G. Günther, Handbuch der Ichthyologie, übers. aus dem Englischen von G. v. Hayek. Wien 1886. Siehe meine Besprechung in Schm. Jb. Bd. **216**, 1887, p. 142. — P. Savtschenko, Atlas des poissons vénéneux, description des ravages produits par eux sur l'organisme humain et des contrepoisons. Pétersbourg 1886. Französisch und russisch mit kolorierten Tafeln. — A. Bottard, Les poissons vénimeux. Paris 1889. — Derselbe, Compt. rend. **108**, 1889 (Giftapparat der Fische) u. Compt. rend. de la soc. de biol. **41**, 1890. p. 131. — H. Coutière, Poissons vénimeux et poissons vénéneux. Paris 1899, 217 pp. — J. Pellegrin, Les poissons vénéneux. Thèse de Paris 1899, 119 pp. (mit 16 Abb.). — Brieger, Ptomaine, drei Teile. Berlin 1885—1886. — Zusammenstellungen in Schm. Jb. Bd. **181**, p. 22; Bd. **185**, p. 20; Bd. **198**, p. 127; Bd. **216**, p. 142; Bd. **204**, p. 113; Bd. **236**, p. 223; Bd. **230**, p. 132; Bd. **238**, p. 236.

Heyduck, Vergiftung durch Seevögel und Seefische, 1840. — Meyer-Ahrens, Schweizer med. Zeitschr. 1855. — Husemann, Tox. p. 82 und Suppl. p. 27. — J. P. Schmidt, Norsk. med. Ark. **6**, 1874, Nr. 2. — P. Gubarew, Med. Beilage zum Morskoi Sbornik, Sept. 1882; St. Petersb. med. Wochenschr. 1882, Nr. 46, p. 396. — Ch. Remy, Compt. rend. de la soc. de biol. [7 sér.] **4**, 1883, Nr. 14, p. 263. — P. Prochorow, Wratsch 1884, p. 54; Pharmac. Ztg. 1885, p. 582. — Wyssokowitsch, Wratsch 1884, Nr. 26. — Schreiber, B. kl. W. 1884, Nr. 11—12. — L. Gressin, Contribution à l'étude de l'appareil à venin chez les poissons du genre vive. Paris 1884 (mit Tafel; behandelt 4 Arten von Trachinus). Vergl. Biol. Cbl. Bd. **4**, 1885, p. 670. — O. Bocklisch, Chem. Ber. **18**, 1885, p. 86 u. 1922 (Fäulnisbasen der Fische). — W. K. Anrep, Wratsch 1885, p. 213; Arch. slaves de Biol. 15 mars 1886. — Nik. Schmidt, Verh. d. internat. med. Kongr. zu Berlin Bd. **2**, Abt. 4, p. 43. — R. Mead, Practitioner 1886, p. 264. — N. W. Parker, Anat. Anzeiger Jg. **3**, p. 468 u. 787; Proc. of the zool. Soc. of London 1888, p. 359. — C. Lohmeyer, Berl. kl. W. 1888, p. 211 u. 236. — A. Mosso, Arch. exp. P. Bd. **25**, 1888, p. 111. — A. Springfeld, Ueber giftige Wirkung des Blutserums des gemeinen Flussaales. Diss. Greifswald 1889. — F. Pennavaria, Il Farmacista italiano **12**, 1888, p. 328. —

P. Senckpiehl, Ueber Massenerkrankungen nach Fleischgenuss, besonders durch Wurst- und Fischgift. Berlin 1887. — Takahaschi & Inoko, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 401 u. 453; Mitteil. der Univ. Tokio Bd. **1**, p. 375 (mit Abb.). — Pohl, Prager m. W. 1893, Nr. 4, p. 31; Virch. Jbt. 1893, I, p. 492. — Cavazzani, Virch. Jbt. 1893, I, p. 431. — Hartig, ebenda p. 431 (Ptomainbildung in Sardinen). — Griffiths, Chem. News **68**, 1893, p. 45 (aus faulen Sardinen wurde ein Alkaloid, Sardinin, gewonnen; es tötet unter Brechdurchfall). — Du Bois Saint-Sevrin, Ann. de l'Inst. Pasteur 1894, Nr. 3 (er fand in Sardinen eine chromogene Bakterie, deren Stoffwechselprodukte die Hände der damit Hantierenden entzündet). — Fischel & Enoch, Fortschr. der Med. **10**, 1893, Nr. 8, p. 277 (der Bacillus piscicidus kranker Karpfen produziert ein auf Warm- und Kaltblüter wirksames Toxalbumin). — O. Sieber-Schoumow, Arch. des sc. biol. de St. Pétersbourg **3**, 1894, p. 226. — M. J. Arustamow, Wratsch 1898, p. 1055; Bakt. Cbl. **10** (giftige Bakterien aus Wolgafischen). — Maria Sacchi, Atti soc. Ligustica sc. nat. Genova vol. **6**, 1895 (über die Stacheln von Scorpaena); vergl. zool. Jbt. 1895, Vertebr. p. 123 u. 1896, Vertebr. p. 105. — J. Dunbar-Brunton, Lancet 1896, II, aug. 29 (über Trachinus und Scorpaena). — O. Emmerling, Chem. Ber. Jg. **29**, 1896, p. 2721 u. Jg. **35**, 1902, p. 700. — Bassompière & Schneider, Arch. de méd. milit. 1899, p. 301 (Trachinusvergiftung). — G. Braun, W. m. Presse 1899, Nr. 6. — Elophe Bénech, Chem. Cbl. 1899, I, p. 1135 (Toxalbumin aus Flussaalfleisch). — W. H. Thompson, Z. f. physiol. Ch. Bd. **29**, 1900, p. 1 (Giftigkeit der Protamine). — Franc. Cignetti, Arch. internat. Pharm. **7**, 1900, p. 433. — Aug. Pettit, ebenda **8**, 1901, p. 409. — P. Ritter, Beitr. zur Kenntnis der Stacheln von Trygon u. Acanthias. Diss. Berlin 1900 (mit 7 Tafeln). — P. Sartorius, Der Tag 1902, Nr. 97, Ill. Unterh.-Beil. — Hayashi & K. Muto, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 214 (über Fugugift). — Takahaschi, M. m. W. 1902, p. 1817 (über dasselbe). — Preston Kyes, B. kl. W. 1903, Nr. 43, p. 982. — Briot, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1903, Nr. 2. — Bartels, Aerztl. Centralanz. 1903, Nr. 51 (Barbengift). — J. A. Gläser, Reichsmedizinalanzeiger 1903, Nr. 24, p. 463. — Mart. Jacoby, Hofmeisters Beiträge Bd. **6**, 1904, p. 118. — H. Kossel, B. kl. W. 1904, Nr. 41, p. 1066. — O. E. Vogel, Z. f. Hyg. Bd. **44**, 1904, p. 281 (Kolibacillosis Alosae fintae).

9. Die Gifte der Säugetiere.

1. **Eigentliche Gifttiere** giebt es unter den Mammalien vielleicht gar nicht. Trotzdem mögen die nachstehenden eine kurze Erwähnung finden.

a) Das zur Familie der Mustelidae gehörige **Stinktier** von Nordamerika, Mephitis mesomelas und M. mephitica, sondert eine zur Verteidigung dienende Flüssigkeit ab, mit welcher der Angreifer bespritzt wird. Meines Wissens ist diese nur einmal von T. B. Aldrich untersucht worden. Dieselbe wird von Drüsen in der Nähe des Anus abgesondert. Sie erwies sich spezifisch leichter als Wasser, goldgelb gefärbt und brannte mit leuchtender Flamme unter Erzeugung des stechend riechenden Dampfes von schwefliger Säure. — Sie war neutral und gab alle Reaktionen eines Merkaptans, sowie einige eines Alkylsulfids. Durch Destillation liess sie sich in zwei scharf gesonderte Flüssigkeiten zerlegen, von denen die eine zwischen 100—130° übergehende den scharfen Geruch und die eben erwähnten Reaktionen gab, während der über 130° übergehende, dem ersteren an Menge gleichkommende Teil weniger stark roch und nur einige Reaktionen eines Alkylsulfids ergab, aber weder mit Bleiacetat noch mit Quecksilberoxyd die bekannten Merkaptanreaktionen lieferte. Neben dem Alkylsulfid und Aethylsulfhydrat (Merkaptan) ergaben sich Spuren von Butylmerkaptan. Das Sekret ist für Schleimhäute ein starkes

Reizmittel; wenn z. B. ein Tropfen ins Auge kommt, entzündet sich dieses. Eingeatmet wirkt es als Anästhetikum. Dies ergab sich, als vor einigen Jahren eine Gesellschaft von Kindern einen ihrer Gefährten veranlasste, die Absonderung im Schlafe einzuatmen. Das Opfer wurde bewusstlos, kam aber dank ärztlicher Hilfe wieder zu sich.

b) Seit alten Zeiten glaubt das Volk an die Giftigkeit der **Spitzmäuse,** von denen ich die Waldspitzmaus, Sorex vulgaris, und die Hausspitzmaus, Crocidura aranea, nenne. Ihr Biss, der kaum die Haut grösserer Tiere zu durchdringen vermag, soll trotzdem selbst Kühe und Pferde durch seine Giftigkeit in Gefahr bringen. Männer wie Buffon haben diese Ansicht als gänzlich verkehrt verworfen, haben die Meinung des Volkes aber nicht zu ändern vermocht. 1895 hat Remy Saint-Loup einige Einzelheiten veröffentlicht, welche in der That den Biss dieser Tiere wenigstens für kleine Säugetiere als nicht unbedenklich erscheinen lassen. Sollte dies richtig sein, so müsste das Gift im Speichel sich befinden.

c) In Japan soll es nach einigen Autoren eine **Giftratte** geben, deren Biss bei Menschen dort nicht selten vorkommt und zu intermittierendem Fieber, blaurötlichem Exanthem und Nervensymptomen, wie rheumatoide Schmerzen, Eingenommensein des Kopfes, Schwindel, Ohrensausen, Lichtscheu, Gesichtsfeldverdunkelung, Präkordialangst, Ausbruch von Schweiss, Uebelkeit, ja zu Delirien, Sopor und Koma führen kann. Betreffs weiterer Einzelheiten sei auf Scheube verwiesen.

2. **Giftig wirkende normale Stoffwechselprodukte** an sich ungiftiger Säugetiere giebt es mehrere. Wir haben als solche S. 153 die **Harnsäure** und S. 197 das **Thyreoglobulin** der Schilddrüse kennen gelernt. Beide Substanzen können, falls sie in vermehrter Menge gebildet oder eingespritzt werden, toxisch wirken. Ueber die Giftwirkungen der **Albumosen** wird bei den Blutgiften geredet werden. Hier soll uns jetzt die vierte und wichtigste dieser Substanzen, welche schon in Bd. I, S. 262 kurz als **Nebennierengift** erwähnt wurde, nochmals beschäftigen, da seit Niederschrift jener Zeilen unsere Kenntnisse über dieselbe wesentlich erweitert worden sind. Wie an der genannten Stelle gesagt wurde, kommt sie unter dem Namen Adrenalin, Epinephrin, Suprarenin, Paranephrin etc. in den Handel. Jowett giebt ihr die Formel $C_9H_{13}NO_3$ und die Struktur $C_6H_3[1]OH[2]OH[4]CH(OH)CH_2NHCH_3$. Friedmann sowohl als Hans Meyer ermittelten, dass synthetisch hergestelltes Methylaminoorthodioxyacetophenon genau die gleichen Wirkungen hat. Diese bestehen in primärer enorm starker Zusammenziehung der Gefässe unabhängig vom Centralnervensystem, wodurch sekundär eine grosse Reihe von Erscheinungen hervorgerufen werden, namentlich Blutdrucksteigerung, Schwund des Leberglykogens, Glykosurie, multiple Blutaustritte. Nach einseitiger Entfernung des Ganglion cervicale superius beim Kaninchen ruft die Substanz nach Meltzer maximale Pupillenerweiterung der betreffenden Seite hervor. Amberg sah ferner bei Hunden Erbrechen, Aufregung, blutige Diarrhöe, Prostration und Tod durch Atem- oder Herzlähmung eintreten. Die letale Dose betrug bei intravenöser Einspritzung 1—2 mg pro kg und bei subkutaner 5 mg. Nach wiederholter intravenöser Einspritzung einiger Decimilligramme sahen Josué, Erb jun. und Rzentkowski bei Kaninchen Atheromatose der Aorta, Josué ausserdem auch noch Hypertrophie und

Dilatation des Herzens zu stande kommen. Die atheromatösen Stellen der Aorta können verkalken, ja in atheromatöse Geschwüre übergehen. Bei Menschen, welchen zur Unterstützung der lokalen Anästhesie durch Kokain milligrammatische Dosen von Epinephrin mit eingespritzt wurden, hat man als länger dauernde Nachwirkung Polyurie beobachtet. Injektion in die vordere Kammer des Auges erweitert die Pupille nach Polta.

Lit. Vulpian, Compt. rend. **43**, 1856, p. 663. — Derselbe, Compt. rend. soc. biol. **3**, 1856, p. 223. — R. Virchow, Virch. Arch. **12**, 1857. — J. Arnold, ebenda Bd. **35**, 1866, p. 64. — F. Holm, Journ. f. prakt. Ch. 1867, p. 150. — C. Fr. W. Krukenberg, Virch. Arch. Bd. **101**, 1885, p. 542. — H. Brunner, Schweizer W. f. Chem. u. Pharm. 1892. — Oliver & Schäfer, Journ. of Physiol. **16**, 1894 (Nebennierenauszug wirkt blutdrucksteigernd). — Cybulski & Symonowicz, Pflüg. Arch. Bd. **64**, 1896 (über dasselbe). — Moore, Proc. of the Physiol. Soc.; Journ. of Physiol. **17**, 1895, march 16. — Gourfein, Compt. rend. **121**, 1895, p. 311. — Gluzinski, W. kl. W. 1895, p. 251. — Dubois, Compt. rend. de la soc. de biol. 1896, p. 14. — Velich, W. m. Blätter 1896. — Biedl, W. kl. W. 1896. — Bates, New York med. Journ. 1896. — Darier, Ann. de l'Oculiste 1896. — Dor, Sem. méd. 1896. — S. Fränkel, Wiener med. Blätter 1896, Nr. 14—16. — Mühlmann, D. m. W. 25. Juni 1896. — Gürber, Verh. d. phys.-med. Ges. in Würzburg, Juni 1897. — O. v. Fürth, Z. f. physiol. Ch. Bd. **23**, 1897. — B. Moore, Journ. of Physiol. **21**, 1897. — J. Abel & A. Crawford, John Hopkins Hosp. Bull. 1897, Nr. 76, july. — L. Metzger, Zur Kenntnis der wirks. Substanzen der Nebenniere. Diss. Würzburg 1897. — Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1897, p. 99 u. Bd. **43**, 1900, p. 286. — Raciewsky, B. kl. W. Juni 1898. — O. v. Fürth, Z. f. physiol. Ch. Bd. **26**, 1898, p. 15. — J. Abel, John Hopkins Hosp. Bull. 1898, Nr. 90—91, sept.-oct. — Vincent, Journ. of Physiol. **22**, 1898, p. 111. — Cyon, Pflüg. Arch. Bd. **73**, 1898. — Hultgren & Andersson, Studien zur Physiol. u. Anat. der Nebennieren. Leipzig 1899 (mit erschöpfender Lit.). — Boruttau, Pflüg. Arch. Bd. **78**, 1899 (mit Lit.). — J. Abel, Americ. Journ. of Physiol. 1899, 1 march. — Derselbe, Z. f. physiol. Ch. Bd. **28**, 1899, p. 318. — O. v. Fürth, ebenda Bd. **29**, 1900, p. 105. — D. Gerhardt, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 178. — B. Moore & C. O. Purinton, Pflüg. Arch. Bd. **81**, 1900, p. 483. — J. Abel, John Hopkins Hosp. Bull. 1901, Nr. 120, march. — O. v. Fürth, Hofmeisters Beitr. Bd. **1**, 1901, p. 243. — J. B. Aldrich, Americ. Journ. of Physiol. **5**, 1901, p. 457. — Hunt, ebenda **5**, 1901, p. 7. — J. Takamine, Americ. Journ. of Pharm. **73**, 1901, nov. — J. Abel, John Hopkins Hosp. Bull. **12**, 1901, Nr. 128, nov. — Derselbe, ebenda 1902, Nr. 130—131, febr.-march. — Herter & Richardson, Med. News 1902, febr. 1. — Herter, Americ. Medicine 1902, may 10. — Houghton, Journ. of Americ. Med. Assoc. 1902, jan., p. 152. — Sam. Amberg, Arch. internat. Pharm. **11**, 1902, p. 57. — J. Abel, Americ. Journ. of Physiol. **8**, 1903, febr. 2. — O. v. Fürth, Wiener akad. Sitz.-Ber. **112**, Abt. 3, 1903 vom 5. März. — J. Abel, Chem. Ber. **36**, 1903, p. 1839, 25. Mai. — H. Pauly, ebenda **36**, 1903, p. 2944, vom 7. Aug. — O. v. Fürth, Biochem. Cbl. Bd. **2**, 1903, Nr. 1, Nov. — Josué, La Presse méd. **11**, 1903. — Erb jun., Vortrag auf dem Kongr. f. inn. Med. 1904. — A. Gilbert & G. Lion, Arch. de méd. exp. 1904, Nr. 1, p. 73 (analoge Aortenveränderungen, wie Josué und Erb sie sahen, durch Toxine). — Cas. v. Rzentkowski, B. kl. W. 1904, Nr. 31, p. 830. — S. J. Meltzer & Cl. Meltzer-Auer, Phys. Cbl. **17**, 1904, p. 651. — A. Läwen, D. Z. f. Chir. Bd. **74**, 1904, p. 163. — Doyon & Kareff, Compt. rend. **138**, 1904, p. 170. — D. Jowett, Proc. Chem. Soc. **20**, 1904, 18. — H. Meyer, Vortrag auf dem internat. Physiol.-Kongr. in Brüssel 1904; Phys. Cbl. 1904, Nr. 16, p. 501. — F. Stolz (Höchster Farbwerke), Chem. Cbl. 1904, II, Nr. 3, p. 270. — E. Friedmann, Hofmeisters Beiträge Jg. 1904, Okt. — Polta, Arch. f. Augenhk. Bd. **61**, 1904, p. 54.

B. Pflanzliche reizende Gifte.

Die meisten der im nachstehenden zu besprechenden Pflanzenstoffe wirken an der Applikationsstelle, d. h. auf der Haut und den zugängigen Schleimhäuten, während die resorptive Wirkung bei vielen zurücktritt. Eine chemische Klassifikation unserer Stoffe ist zur Zeit nur für einen kleinen Teil derselben möglich; diese einigermassen bekannten gehören zu den ätherischen Oelen, Harzen, Glykosiden, Alkaloiden, Toxalbuminen, ja sogar zu den sonst so harmlosen fetten Oelen. Um eine Uebersicht zu ermöglichen, wollen wir sie nach einigen rein äusserlichen Gesichtspunkten klassifizieren.

1. Stoffe, deren lokal reizendes Prinzip beim Trocknen der Pflanze an Wirksamkeit erheblich einbüsst.

Die hierher gehörigen Pflanzen haben in der Volksmedizin, die ja die Pflanzen meist frisch verwendet, eine grosse Rolle gespielt und spielen sie zum Teil noch. In den Arzneischatz der wissenschaftlichen Medizin konnten sie sich meist nicht dauernd einbürgern, weil ihre Wirkung unberechenbaren Schwankungen unterliegt.

Fig. 83.

Daphne Mezereum nach Wossidlo. 1. Blühender Zweig mit noch kaum entwickelten Blättern. 2. Längsschnitt durch die Blüte. 3. Zweig mit entwickelten Blättern u. Beerenfrüchten.

1. Giftige Thymelaeaceen. Die in Fig. 83 dargestellte, als Seidelbast oder Kellerhals bekannte, in deutschen Wäldern nicht seltene **Daphne Mezereum L.** sowie die ihr nahe stehenden Spezies **Daphne Laureola L.** und **Daphne Gnidium L.** sind Sträuche, deren Bast, Blätter, Blüten und Früchte einen im frischen Zustande dem Kantharidin ähnlich wirkenden, aber chemisch noch sehr ungenügend untersuchten Stoff, das Mezerein und Mezereinsäureanhydrid von R. Buchheim enthalten. Die Lit. weiss von 13 Fällen der Vergiftung von Menschen, von denen 4 tödlich verliefen, aber zum Teil fraglich sind. Zwei weitere Arten, **Daphne alpina L.** und **Daphne collina Smith** in Südeuropa sollen wenigstens genannt werden. Letztere blüht blau, erstere weiss, D. Mezereum rot und D. Laureola gelb. Zahlreiche leichte Intoxikationen durch D. Mezereum kommen jedes Frühjahr vor, wenn Kinder die schön blühenden Zweige abzubrechen versuchen und, da dies nicht leicht geht, mit den Zähnen abbeissen. In Oesterreich werden im Frühjahre die wohlriechenden blühenden Zweige von **D. Cneorum L.** auf den Märkten als „Steinröserl" verkauft und von Kindern oft in den Mund gesteckt. Die Beeren dieser Art sind schwarz; die roten

von D. Mezereum waren früher als Grana Coccognidii offizinell; der Bast ist es noch heute in einigen Ländern. Bei D. Laureola sind namentlich die Blätter sehr giftig.

Sympt. Kratzen und Brennen im Munde, Speichelfluss, Anschwellen der Lippen. Waren grössere Mengen der Pflanzenteile, namentlich der Beeren, verschluckt, so erfolgt Brennen im Schlund, Magenschmerzen, Erbrechen von Schleim und Blut, wässerige, selbst blutige Stühle, Kolik, Strangurie, blutiger Harn, grosse Schwäche, Schwindel, Konvulsionen. Falls Genesung eintritt, kann noch längere Zeit Magendarmentzündung, Albuminurie und Jucken in der Harnröhre zurückbleiben. War das Gift nur auf die äussere Haut appliziert worden, so erfolgt hier Rötung, Blasenbildung, Pustelbildung, ja tiefgreifender geschwüriger Zerfall. Die **let. Dos.** der gepulverten trockenen Daphnerinde beträgt für Pferde 30 g, für Hunde mit unterbundenem Oesophagus 12 g; von der frischen Pflanze aber wirken schon kleinere Gaben ebenso. Die Blätter von Daphne Laureola wirken in frischem Zustand auf Pferde schon in geringer Menge tödlich. Die rein dargestellte wirksame Substanz, welche Harzcharakter besitzt, verliert nach den Versuchen meines Schülers Springenfeldt sehr leicht ihre Wirkung. — Das in der Pflanze enthaltene Daphnin ist unwirksam. — Der der Daphne nahestehende Sperlingsstrauch, **Passerina annua Wickstr.**, und das Bleiholz, **Dirca palustris L.**, scheinen ebenfalls giftig zu sein. Erstere Pflanze kommt im Mosel-, Saar- und Nahethale, letztere in Mitteleuropa vor.

Ther. Entfernung des Giftes aus Magen und Darm; Eis, Opium, schleimige Mittel.

Sekt. Schwellung, Entzündung und Geschwürbildung im Mund, Magen und Darm. Ueber die vermutlich vorhandenen Veränderungen der Niere ist nichts bekannt. Springenfeldt vermochte an Tieren keine der Kantharidinniere ähnliche Erkrankung hervorzurufen.

Lit. Eine Aufzählung und Besprechung aller Arbeiten, sowie zahlreiche Tierversuche finden sich bei M. Springenfeldt, Beitrag zur Geschichte des Seidelbastes. Diss. Dorpat 1890. — Wichtige pharmakologische Angaben und Abb. finden sich bei W. Mitlacher, Tox. u. forensisch wichtige Pflanzen etc. (Wien 1904), p. 109.

2. **Thapsia Garganica L.** (Umbelliferae), die Garganus-Thapsie, auch falscher oder spanischer Turpith genannt. Sie ist in Nordafrika und Südeuropa heimisch. Der milchige Saft, namentlich der der Wurzel, ist ein altes Volksmittel z. B. der Kabylen und veranlasst in frischem Zustande schon in kleinen Dosen auf der Haut Blasenbildung und innerlich Gastroenteritis und Nierenreizung. Beim Trocknen nimmt die Wirkung ab, schwindet aber nicht ganz. In Frankreich stellt man aus der Wurzelrinde ein als Vesikator benutztes Pflaster dar. Stanislaus Martin fand als Ursache der blasenziehenden Wirkung ein dem Mezereinsäureanhydrid nicht unähnliches Harz. Weitere Analysen von Yvon, Blanchet, Beslier und Nielli bestätigten dies. Die Menge desselben in der trockenen Droge beträgt 5%. Die Arbeiter, welche die Droge zu pulverisieren haben, erkranken regelmässig an heftiger Entzündung des Gesichts und der Hände. **Thapsia Silphium, Th. villosa** und **Th. maxima** enthalten ähnliche Stoffe.

Lit. Yvon, Pharm. Journ. and Trans. [3] vol 8, 1877, p. 162. — Pharmacology of the newer Materia medica (Detroit 1889), p. 1182 — Die vollständige Lit. findet sich bei Dragendorff, Heilpflanzen, p. 501 aufgezählt.

3. Unter Kardol versteht man zwei ölige, gelbrötliche oder gelbbraune Flüssigkeiten, welche aus den Früchten von **Anacardium occidentale L.** und **Semecarpus Anacardium L.** (Anacardiaceae), den sogen. Elefantenläusen, gewonnen wird. Beide Stoffe sind übrigens nicht identisch; vielmehr ist die Wirkung des letzteren eine stärkere als die des ersten. Im Handel wird der ätherische Auszug aus den Früchten von Anacardium als Cardolum vesicans und der aus den von Semecarpus als Cardolum pruriens bezeichnet. Beide Auszüge bewahren ihre Giftwirkung, während die Früchte beim Trocknen an Wirksamkeit wesentlich abnehmen. Das Kardol hat die Formel $C_{21}H_{30}O_2$ (Staedeler) oder $C_{32}H_{50}O_3 . H_2O$. Die daneben meist vorhandene Anakardsäure hat die Formel $C_{22}H_{32}O_3$ (Staedeler, Ruhemann & Skinner). Nach Thoms & Mannich ist auch in **Semecarpus venenosa Vlks.** der Karolineninseln Kardol und Anakardsäure (in der Stammrinde) enthalten. Beide Stoffe verursachen auf der Haut eine erysipelatöse oder pustulöse Dermatitis, im Magen und Darm heftige Gastroenteritis und nach der Resorption motorische Lähmungen und Respirationsstörungen. Vergiftungen von Menschen sind mehrfach vorgekommen. Nach James C. White beruht die Vanillekrätze auf Kardol. Vergl. darüber das S. 143 Gesagte. Die Ausscheidung erfolgt durch Harn und Kot. Das Gift sitzt bei beiden Früchten nur in der Schale; die davon befreiten ölreichen Samenkerne werden in Afrika, Südamerika, Westindien etc. in geröstetem Zustande gegessen. Nach Dragendorff & Basiner wirken die beiden Kardole auf die äussere Haut fast ebenso stark als Kantharidin, innerlich aber schwächer, da sie im Organismus zersetzt werden. Gieseler konstatierte unter Binz, dass in der That die Schalen sowie der Saft derselben papulöse, wochenlang anhaltende Hautentzündung hervorrufen. Betreffs der sehr schweren Erkrankung von Basiner durch Kardol sei auf die Schrift dieses Autors verwiesen. Beide Substanzen lassen sich durch Petroläther, Benzin und Chloroform ausschütteln. Bei der Sektion der Versuchstiere fand sich manchmal der Dickdarm entzündet, bei Gieselers Versuchen jedoch nicht. In Semecarpus Anacardium ist neben dem irritativen Prinzipe noch ein Chromogen enthalten, welches an der Luft sich braunschwarz färbt, aber ungiftig zu sein scheint. Beide Pflanzen sind im übrigen noch reich an Gerbstoffen.

Lit. Cadet, Ann. der Chem. u. Pharm. **63**, 1847, p. 259. — Basiner, Die Verg. mit Ranunkelöl, Anemonin, Kardol. Diss. Dorpat 1881 (mit Lit.). — S. Ruhemann & S. Skinner, Chem. Ber. **20**, 1887, p. 1861. — L. Spiegel & C. Dobrin, Ber. d. D. Pharm. Ges. Jg. **5**, 1895, p. 309 (neue Formel des Kardols). — James C. White, Boston med. and surg. Journ. 1893, nov. 2; Pharm. Journ. and Trans. 1894, jan. 13, p. 565. — Gieseler, Diss. Bonn 1896. — H. Thoms & C. Mannich, Notizbl. d. Kgl. bot. Gartens zu Berlin **27**, 1901, p. 136.

4. In dieselbe Familie wie die eben besprochenen Pflanzen gehören der bei uns leider in Gärten gezogene nordamerikanische Giftsumach, **Rhus Toxicodendron L.** aus Nordamerika mit den Varietäten, **Rh. radicans L.** und **Rh. quercifolia Michx.**, ferner **Rh. venenata D.C.** aus Nordamerika und China und **Rh. vernicifera D.C.**,

der japanische Lackbaum. Alle diese Pflanzenarten enthalten im frischen Zustande ein zum Teil flüchtiges, die Haut der meisten (aber nicht aller) Menschen aufs heftigste entzündendes Prinzip, welches beim Trocknen an Wirksamkeit sehr stark abnimmt. Das Hantieren mit den Blättern und Zweigen macht die Gartenarbeiter krank, ja selbst schon die Ausdünstungen dieser Pflanzen reizen die Augen. Dr. Karl Bolle, welcher bei Berlin ein verwildertes Exemplar von Rh. Toxicodendron ausgrub, bekam eine kürbisartige Schwellung des Kopfes und Hals und Hände bedeckten sich mit blatternartigen Pusteln, so dass er 3 Wochen lang krank war. Nach Karl Schwalbe ist das giftige Prinzip nicht flüchtig, sondern in leicht abfallenden Haaren enthalten, welche die ganze Pflanze bedecken. Abbildungen pharmakognostischer Art, welche auch diese Haare berücksichtigen, lieferte Mitlacher. Schafe und Ziegen, welche die Blätter und Früchte des Giftsumach frassen, erkrankten an Magendarmentzündung. Die Pflanze enthält einen weissen Milchsaft, der an der Luft rasch schwarz wird und der bei Rh. vernicifera den japanischen Lack liefert. Das färbende Prinzip ist aber mit dem giftigen nicht identisch. Bei **Rhus diversiloba Torr. et Gray** in Kalifornien werden die Früchte gegessen, während die Blätter nach Schwalbe wie die von Rh. Toxic. wirken. Das giftige Prinzip aller Arten wurde von Maisch als Toxikodendronsäure und als Toxikodendrin bezeichnet, von Pfaff dagegen als Toxikodendrol, das mit dem Kardol nahe verwandt, aber nicht identisch, und in Aether, Benzol, Chloroform, Alkohol etc. löslich ist. Schon 0,000005 g davon riefen auf der Haut des Armes Anschwellung, heftige Schmerzen und Schlaflosigkeit hervor. Die Wirkung tritt erst nach einer Inkubationszeit von 2—5 Tagen auf. Nach innerlicher Darreichung kann es zu schwerer Nephritis kommen. Die Toxikodendronsäure fanden Pfaff & Sanford Orr unwirksam. Das Toxikodendrol ist nach diesen Autoren nicht flüchtig. Die alkoholische Lösung dieses Stoffes soll mit Bleiacetat eine unlösliche Verbindung eingehen. — Grosse Vorsicht in der Handhabung dieser Giftpflanzen und sofortige gründliche Reinigung der verdächtigen Hautstellen mittels alkoholischer Lösung von Ammoniak oder mittels Alkoholäther sind dringend erforderlich. Weiter hat man Kalium carbonicum, Bleiacetat etc. etc. empfohlen. Die aus Chili stammende **Lithraea caustica Miers** wirkt nach A. Murillo, Herrera und Miguel der Art und der Intensität nach wie der Giftsumach.

Lit. Clarus, Schm. Jb. 1861. — Maisch, Americ. Journ. of Pharm. 1866, 4. — Louis Planchon, Montpellier Médical 1887, juillet et sept. (mit Aufzählung der gesamten Lit.). — Gg. M. Beringer, Americ. Journ. of Pharm. 68, 1896, Nr. 1. — Pfaff, Pharm. Journ. and Trans. 1895, Nr. 1284, p. 643 u. Nr. 1291, p. 818; Journ. of exp. Med. 2, 1897, p. 181. — Dragendorff, Ermittl. (Nachw.). — Immerwahr, Dermat. Cbl. 1900. — K. Schwalbe, M. m. W. 1902, p. 1616. — Mitlacher l. c. p. 108.

5. Zahlreiche Vertreter der Familie der Ranunculaceae enthalten im ganz frischen Zustande einen als Anemonenkampfer, Pulsatillenkampfer, richtiger als Anemonol oder Ranunkulol bezeichneten flüchtigen Stoff. Mindestens vier artenreiche Gattungen kommen hier in Betracht. Ich nenne 1) den in Fig. 84 dargestellten Gifthahnenfuss, **Ranunculus sceleratus L.**, 2) den brennenden Hahnenfuss, **R. Flammula L.**, 3) die Butterblume, **R. acer L.**,

auch scharfer Hahnenfuss genannt, 4) den grossen Hahnenfuss, **R. Lingua L.**, 5) **R. Thora L.**, dessen Rhizom die alten Gallier als Pfeilgift verwendeten, 6) **R. polyanthemos L.**, 7) **R. bulbosus L.** etc. Weiter gehört hierher 8) der Feigwurz oder Scharbock, **Ficaria ranunculoides Roth** s. **Ranunculus Ficaria L.**, dessen Kraut und dessen den Namen Feigwurz bedingende Knöllchen wenigstens vor der Blüte Anemonol enthalten. Von den Anemonen nenne ich 9) **Anemone nemorosa L.**, die auch Osterblume genannt wird, 10) **A. silvestris L.**, 11) das Windröschen, **A. ranunculoides L.** Den

Fig. 84.

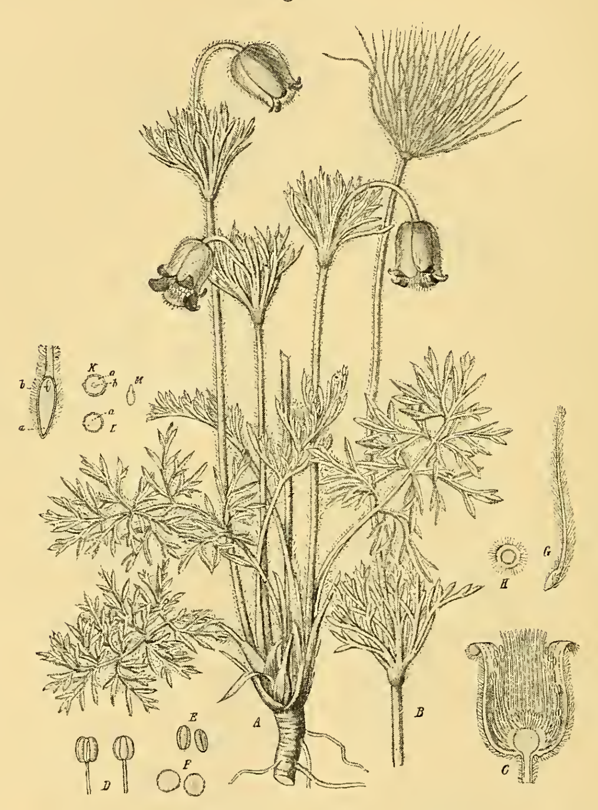


Ranunculus sceleratus mit Blüte und Frucht.

genannten nahe verwandt ist die in Fig. 85 dargestellte 12) Kuhschelle oder Küchenschelle, **Pulsatilla pratensis Miller** s. **Anemone pratensis L.** und 13) **Pulsatilla montana Hoppe** s. **Anemone Pulsatilla Gaud.**, die beide bei den Homöopathen hoch angesehen sind. Endlich ist die Waldrebe in den Spezies 14) **Clematis Flammula L.**, 15) **Cl. recta L.** und vielleicht auch 16) **Cl. Vitalba L.** zu nennen. Diese Pflanzen haben schon öfter zu Vergiftungen von Menschen und Tieren Anlass gegeben. Ferner wurden sie gelegentlich als Ersatzmittel der spanischen Fliege benutzt. Der wirksame Stoff ist in allen derselbe. Er besitzt starke, lokal reizende und blasenziehende Wirkungen auf die Haut. Innerlich eingeführt, erregen die frischen Pflanzen

oder ihr Saft Gastroenteritis, sowie nach der Resorption Konvulsionen und Lähmung. Die Sektion ergab Magen- und Darmentzündung, sowie Reizungserscheinungen der Nieren und des Gehirns. Die Giftigkeit der Pflanzen geht beim Trocknen derselben verloren, indem das Anemonol dabei in Anemonin und Isoanemonsäure zerfällt, welche beide kaum wirksam sind. Das Anemonin hat die Formel $C_{15}H_{12}O_6$ (Hanriot, Vigier). Vigier nahm 0,1 davon ohne Schaden ein. Grosse Dosen machen nach Ballon Lähmung des Herzens und

Fig. 85.



Pulsatilla pratensis nach Berg & Schmidt. A zur Blütezeit; B der Fruchtstand; C die Blüte im Längsschnitt; D die Staubgefässe; E die Pollenkörner; G ein Karpell; H dasselbe im Durchschnitt; K der Fruchtknoten.

des Atemcentrums. Das Anemonol ist zuerst von Beckurts rein dargestellt worden. Die Anemonen sind in letzter Zeit von G. Müller & Krause sowie von Ballon von neuem untersucht worden. Nach den erstgenannten Autoren kommt der Anemone nemorosa keine stärkere Giftwirkung zu, auch wenn sie in grossen Mengen an Haustiere verabfolgt wird; sie macht vielmehr nur Diurese und Blutigwerden der Milch. Nach Ballon ist Anemone silvestris dagegen erheblich giftig. Diese Giftwirkung beruht ausser auf dem Anemonol auch auf einer Eiweisssubstanz, welche die Giftigkeit des Anemonols steigert, ohne an

sich giftig zu sein. 17) In der Sumpfdotterblume, **Caltha palustris,** die botanisch mit Ranunculus nahe verwandt ist, ist nach Fröhner ein scharfer Stoff, nach Johanson ein nikotinähnliches Alkaloid und nach Brondgeest ein unbekannter lähmender Stoff enthalten. Sicher ist, dass alle Teile der Pflanze auf Haut und Schleimhäute irritativ wirken. Nach den Versuchen meines Institutes ist diese Wirkung auf Anemonol zu beziehen. — Beim Nachw. der Anemonolverg. hat man sich an die Angaben von Beckurts zu halten.

Lit. Beckurts, Tagebl. der Strassburger Naturforschervers. 1884. — Alfr. Basiner, Die Verg. mit Ranunkelöl, Anemonin und Kardol in Beziehung zu der Kantharidinverg. Diss. Dorpat 1881. — Johanson, Sitz.-Ber. d. Dorpater Naturforscherges. Bd. **4**, 1878, p. 544. — P. Vigier, J. d. Pharm. et de Chim. [5 sér.] **16**, 1887, p. 99. — Hanriot, Bull. soc. Chim. **47**, 1887, p. 683. — Brondgeest, Berliner internat. Kongress, pharmak. Sektion p. 57. — Derselbe, Sch. Jb. Bd. **220**, p. 131 (Tierversuche mit Anemonol). — Beckurts' Arch. d. Pharmacie Bd. **230**, 1892, p. 182. — G. Müller & C. Krause, Arch. f. Tierheilk. Bd. **23**, 1899. — Louis Ballon, Contribution à l'étude physiol. et thérap. des Anémones. Thèse de Paris 1904 (mit Lit.).

6. Giftige Aroideen giebt es in grosser Zahl und zwar namentlich unter den Topfgewächsen unserer Stuben. Von wild wachsenden ist 1) der Aronstab oder Zehrwurz, **Arum maculatum L.** und 2) **Arum italicum Miller,** sowie 3) das Schweinekraut oder Schlangenkraut, **Calla palustris L.** zu nennen. Unsere Abb. Fig. 86 zeigt uns den gefleckten Zehrwurz in der fleckenlosen Varietät. 1. Blütenstand, von der etwas aufgeblasenen, am Grunde eingerollten Scheide umhüllt, sowie Wurzelstock und Blatt, welches bei der Stammart deutlich schwarz gefleckt ist. 2. Blütenstand nach Wegnahme der Scheide. Der Grund des Kolbens ist bei a ringsum mit Fruchtknoten und sitzenden Narben besetzt. Darüber folgen bei b einige Fruchtknotenrudimente, bei c die sitzenden Staubbeutel und bei d Steubbeutelrudimente. Der Kolben, welcher zu der Benennung Aronstab die Veranlassung gegeben hat, endet bei e in eine nackte keulige Anschwellung. 3. Ein aufgesprungener Staubbeutel; 4. der mit zahlreichen roten, sehr giftigen Beeren besetzte Kolben; 5. einzelne Beere; 6. dieselbe der Länge nach geöffnet. Man sieht, dass sie einfächerig ist und mehrere Samen enthält. Die Giftigkeit der verschiedenen Spezies von Arum ist quantitativ sehr verschieden. In Guayana wird aus 4) **Arum**

Fig. 86.



Arum maculatum L., var. immaculatum.

venenatum ein sehr stark wirkendes Pfeilgift, Maschi genannt, hergestellt. Von Garten- bezw. Topfpflanzen nenne ich 5) den in Südeuropa heimischen Drachenwurz, **Dracunculus vulgaris Scholt.** s. **Arum Dracunculus L.**, sowie die folgenden aus heissen Ländern importierten, aber sämtlich frisch sehr giftigen Zierpflanzen: 6) **Caladium bicolor Vent.**, 7) **Caladium Poecile Scholt.**, 8) **Monstera pertusa De Vriese**, 9) **Montrichardia linifera Scholt.**, sämtlichst aus Brasilien, 10) **Dieffenbachia Seguina Scholt**, 11) **Dieffenbachia Rex.** etc. Einer meiner Assistenten, welcher meiner Warnung vor Caladium bicolor nicht glaubte, steckte ein Stückchen der frischen Pflanze in den Mund und bekam eine sehr heftige Mundentzündung mit starker Schwellung der Schleimhaut. Der Knollensaft wirkte auf Tiere geradezu ätzend. Farrow sah bei einem 3jährigen Knaben, der ein Stück der Blüte einer Dieffenbachia Rex genossen hatte, Schwellung der Lippen und der Zunge, vollständige Aphonie, Salivation, starke Pulsbeschleunigung und Mydriasis eintreten. Nach Peckolt bewirkt der frische Saft der Dieffenbachia Seguina sofort ein Gefühl starker Verbrennung auf der Haut, und sehr bald entwickelt sich eine erysipelatöse Entzündung. Nach demselben Autor wirkt der Saft der Monstera, möge er aus der Wurzel oder aus Blättern gepresst sein, ätzend, selbst auf die äussere Haut. Das Gleiche gilt von dem stark sauer reagierenden Safte der Innenrinde der Montrichardia. Beim Trocknen verlieren alle einheimischen und viele ausländische Aroideen ihre Giftigkeit und werden, da sie viel Stärke enthalten, als Nahrungsmittel verwendet. Auch Abkochen entgiftet sie. Eine der wenigen, welche auch in getrocknetem Zustande noch stark wirkt, ist Caladium bicolor. Ueber die wirksamen Stoffe der Aroideen gehen die Ansichten weit auseinander. Da die frischen Auszüge einiger Arten Alkaloidreaktionen geben (Peckolt), hat man das früher schon einmal aufgestellte Alkaloid Aroin angenommen. Andere reden von einem unter Freiwerden von Blausäure sich zersetzenden Glykoside, noch andere von Aroideensaponin, noch andere von einem „flüchtigen Acre". Greshoff will einige der beobachteten Giftwirkungen auf Gehalt des Saftes an oxalsauren Salzen beziehen. Dass der Saft reich ist an Raphiden, welche beim Einreiben in die Haut mechanisch reizend wirken, ist unzweifelhaft. Mitlacher giebt eine diese Raphiden wiedergebende Abbildung. Ich selbst bin mit Spica, Biscaro, Greshoff und Schneegans der Meinung, dass für einige Arumarten zersetzliche Saponinsubstanzen als vorhanden anzunehmen sind, während Kunkel dies bezweifelt. Eine andere Frage ist, ob neben den Saponinen noch andere wirksame Stoffe vorhanden sind, und welche dies sind.

Lit. Jorison, Journ. de Pharm. et de Chim. 1885, p. 286 (Blausäure). — Th. Waage, Chem.-Ztg. 1886, p. 1167. — G. Spica & G. Biscaro, Gazz. chim. **15**, 1885, p. 238. — Greshoff, Zur Kenntnis der Saponinpflanzen 1892. — Th. Waage, Pharm. Centralhalle 1893, Nr. 10. — Aug. Schneegans, Journ. der Pharm. von Elsass-Lothringen 1895, Nov. (alle diese Arbeiten handeln über Aroideensaponin). — Fred. Farrow, Brit. med. Journ. 1888, dec. 8, p. 1279. — M. Greshoff, Pharm. Centralhalle 1892, p. 742. — Theod. Peckolt, Pharm. Rundschau **10**, 1893, Nr. 12, p. 279. — W. Mitlacher, Tox. oder forensisch wichtige Pflanzen etc. (Wien 1904), p. 29.

7. **Tamus communis L.** (Dioscoreaceae s. Smilaceae), der gemeine Schmeerwurz, auch schwarze Zaunrübe genannt, ist im Rheinthale

einheimisch. Mitlacher verdanken wir eine genaue mit Abbildungen versehene pharmakognostische Untersuchung dieser mit Unrecht von einigen für ungiftig gehaltenen Pflanze. Das Giftige sind die Beeren, die durch eine dicht unter der Schale liegende Schicht von Zellen mit schön ausgebildeten rhomboedrischen Kalkoxalatkrystallen so gut charakterisiert sind, dass wir sie noch aus dem Kote der Patienten identifizieren können. Coutagne beschrieb eine letal verlaufene Intoxikation eines 12jährigen Mädchens durch diese Beeren. Mairet will sogar 5 Fälle von Schmeerwurzbeerenvergiftung beobachtet haben. Coutagne konnte sich durch Tierversuche von der Giftigkeit der Beeren überzeugen.

Lit. Coutagne, Lyon méd. **46**, 1884, p. 239.

8. Verschiedene Vertreter der Fettkräuter (Crassulaceae) enthalten im frisch ausgepressten Safte einen ungenügend bekannten Stoff, welcher auf der Haut Rötung, ja Blasenbildung und innerlich Brechdurchfall hervorruft. Beim Trocknen wird er unwirksamer. Die bekannteste dieser Pflanzen ist der Mauerpfeffer, **Sedum acre L.** Daneben soll in dieser Pflanze ein rutinartiger Bestandteil vorkommen. Nach Jüngst handelt es sich um ein zersetzliches Alkaloid, welches subkutan narkotisch wirke.

Lit. Mylius, Arch. der Pharmazie Bd. **201**, 1872, p. 97. — Oben & Wagener, D. Med.-Ztg. 1885, p. 99. — Theod. Jüngst, Exp. Untersuchungen über Sedum acre. Diss. Greifswald 1887.

9. Verschiedene Vertreter der Familie der Papaveraceae, namentlich das bei uns als Unkraut sehr gemeine Schöllkraut, **Chelidonium majus L.,** enthalten im frischen Milchsaft, der bei dieser

Fig. 87.



Chelidonium majus.
1. Blühender Zweig mit charakteristischem Blatt. 2. Aufgesprungene Frucht. 3. Same mit kammförmigem Wulst. 4. Blütendiagramm (nach Wossidlo).

Pflanze intensiv gelb aussieht, in Wasser unlösliche harzartige Körper von starker lokaler Reizwirkung, die beim Trocknen sehr abnimmt. Chemisch weiss man über diese Stoffe nichts. Nach Orlow enthält der frische Saft unter anderem einen Stoff Chelidoxanthin, der beim Trocknen der Pflanze in Chelilysin übergehe. Die auch in der getrockneten Wurzel enthaltenen Alkaloide kennt man sehr genau. Für uns hier ist das wichtigste das die gelbe Farbe des Saftes bedingende Chelerythrin, welches ebenfalls starke lokale Reizwirkungen auf Schleimhäute und aufs Unterhautzellgewebe besitzt. Es hat die Formel $C_{21}H_{17}NO_4$ und bildet als freie Base blassrötliche Krystalle, die in Aether, Chloroform etc. unter blauer Fluorescenz sich lösen; die Salze dagegen haben dottergelbe Farbe. Alkalien fällen es aus den Lösungen der letzteren in weissen Flocken. Es macht nach der Resorption absteigende motorische Lähmung. Die daneben vorhandenen Alkaloide Chelidonin $C_{20}H_{19}NO_5$, α-Homochelidonin $C_{21}H_{21}NO_5$, β-Homochelidonin $C_{21}H_{21}NO_5$ und Protopin gehören ihrer Wirkung nach zu den auf das Gehirn in der Weise des Morphins teils reizenden, teils lähmenden morphinähnlichen Basen. Neben dem strychninartig wirkenden Sanguinarin finden sich einige dieser Alkaloide auch in der nahe verwandten **Sanguinaria canadensis**, welche roten Milchsaft enthält, bei uns aber nicht heimisch ist. Unser Hornmohn, **Glaucium corniculatum Curt.** s. **Chelidonium corniculatum L.** enthält merkwürdigerweise keines der genannten Alkaloide, sondern nach Battandier ein dem Fumarin ähnliches. Der frische Saft wirkt ebenfalls reizend. Ein dem Chelerythrin sehr ähnliches Alkaloid findet sich merkwürdigerweise in dem zu den Rutaceae gehörigen **Xanthoxylon senegalense.**

Lit. H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 397 (hier die weiteren Arbeiten). — N. Orlow, Pharm. Ztschr. f. Russl. Jg. 1893, p. 325 u. 649; Jg. 1895, p. 369 u. 385. — J. Culley, Americ. Journ. of Pharm. **66**, 1894, p. 189.

10. Verschiedene Vertreter der Plumbaginaceae, wie **Plumbago europaea L.**, der europäische Bleiwurz oder Zahnwurz in Südeuropa, **Pl. scandens L.**, das Teufelskraut, aus St. Domingo, **Pl. ceylanica L.** aus Ostindien, **Pl. rosea L.** s. **Pl. vesicatoria Rumpf,** das ostindische Kantharidenkraut etc. werden nicht selten in Gärten gezogen und veranlassen gelegentlich Vergiftungen von Kindern, welche die ausgerupfte Pflanze frisch in den Mund stecken. Alle Teile aller Arten von Plumbago, namentlich aber Wurzel und Kraut, enthalten Anthrachinonderivate, und zwar meist Plumbagin oder Ophioxylin (Wefers Bettinck), welches auf der Haut Blasen zieht. Daher war Bleiwurz früher unter dem Namen Herba et Radix Dentariae s. Dentillariae offizinell als Vesicans. Die in Deutschland einheimischen Plumbaginaceen (**Armeria** und **Statice**) sind viel weniger wirksam. Das Plumbagin ist auch in den getrockneten Pflanzen wohl nachweisbar; die Wirkungsintensität ist aber bei den frischen bei weitem stärker.

Lit. Dragendorff, Heilpflanzen, p. 515.

In der vorstehenden Gruppe fehlen einige Pflanzen, welche frisch starke anatomische Veränderungen hervorrufen können, während sie

im trockenen Zustande relativ ungiftig sind; dies sind z. B. Lorchel, Mutterkorn, Wurmfarn, Arnika und Steckenkraut. Die Lorchel gehört zu den Blutgiften. Die anderen gehören nur zum Teil in unsere Gruppe; da sie nämlich eigenartige Wirkungen machen, sollen sie weiter unten in besonderen Kapiteln besprochen werden.

2. Pflanzen mit Trichomen, welche lokale Reizung bedingen.

Es versteht sich von selbst, dass hier nicht scharfe spitze Dornen und verkieselte Haare gemeint sind, welche wie die Raphiden (vergl. S. 72 u. 516) der Meerzwiebel und des Arum und wie die Kieselnadeln des zu den Tieren gehörigen Flussschwamms (Spongilla) schon physikalisch die Haut irritieren, sondern Haare, welche ein Gift entweder in Hohlräumen enthalten oder mittels Drüsenköpfchen absondern.

1. Der erste Fall liegt vor bei den Brennesseln (Urticaceae), von denen **Urtica urens L.** und **Urtica dioica L.** schon S. 87 besprochen worden sind. Hier bleibt nur noch zu sagen übrig, dass die in ihrer Zusammensetzung uns unbekannte Giftsubstanz im Innern des Haares in einem völlig geschlossenen Hohlraume sich befindet. Bricht die mit der Haut in Berührung gekommene verkieselte und sehr brüchige Spitze ab, so ergiesst sich in die kleine dadurch gesetzte Wunde das Gift und wirkt lokal reizend. Die ganze Familie der Loaseae, von denen ich **Loasa tricolor Lindl.** und **Loasa hispida L.** nenne, ist über und über mit Brennhaaren bedeckt und hat wohl in jedem botanischen Garten schon zu Erkrankungen der Gärtnerburschen geführt. Einheimische Vertreter besitzt sie nicht. Aus der Familie der Papilionaceae besitzt die Juckbohne, **Mucuna urens DC.**, lange Brennhaare.

Lit. Giustiniani, Ueber die Bestandteile der Urtica. Gaz. chim. ital. 1896, I, Nr. 1. — Reuter, Pharm. Centr.-Halle 1889, p. 609. — Oddi & Lomanoco, Pharm. Journ. and Trans. 1892, 1142, 3 (Alkaloid in Urtica balearica). — Ign. Urban, Monographia Loasearum. Nova Acta Leopoldina Bd. **76**, 1900 (8 Tafeln Abb.).

2. Als Prototyp des zweiten Falles, wo das Gift von Drüsenhaaren abgesondert wird, nenne ich die zur Familie der Primulaceae gehörige sogen. Giftprimel, **Primula obconica Hance.** Sie stammt aus China, wurde 1880 von Hance im Journal of Botany beschrieben und ist seit 1883 im Handel. Nach Pax gehört sie in die Sektion der Primulae sinenses, die man schon seit 1824 kennt. Sie wird jetzt bei uns bereits in 14 Spielarten gezogen, von denen ich **Primula compacta, Pr. grandiflora, Pr. oculata, Pr. kermesina** etc. nenne. Nach Arctander und Wermann gehört eine besondere Disposition dazu, um durch die Pflanze zu erkranken, während nach Husemann fast alle dazu disponieren. Ich selbst bin der Ansicht der erstgenannten Autoren. Die Erkrankung durch die Pflanze ist seit 1889 bekannt. Die ersten erfolgreichen Versuche an sich selbst machte 1893 Ackford; 12 Stunden nach Applikation der Blätter auf den Arm bekam er ein papulöses Ekzem. Einen klassischen Fall von akuter Erkrankung beschrieb z. B. 1895 Riehl, einen Gärtnerburschen betreffend: Haut beider Hände und der Vorderarme polsterartig geschwollen, stark ge-

rötet. Ueber den Handgelenken und an der Radialseite beider Hände erbsen- bis taubeneigrosse, prallgespannte, mit durchsichtiger Flüssigkeit gefüllte Blasen; kleine Bläschen über die Finger und den Vorderarm zerstreut. Das linke obere Augenlid intensiv geschwollen, so dass der Patient das Auge nicht zu öffnen vermochte. Schwellung und Blasenbildung auch an der linken Wange. Elftägige Behandlung im Spital war nötig. Nach Piza (1900) trug eine Dame im Ausschnitt des Ballkleides ein Sträusschen der Giftprimel und trug als Andenken an diesen Ball eine weit über die Umgebung des Sträusschens hinausgehende heftige Dermatitis von langer Dauer davon. Riehl erkannte ganz richtig die Trichome als die Hauptursache der Erkrankung, während nach Lewin die Drüsenhaare nur untergeordnet beteiligt sind. Lewin beschreibt die Krankheit als Schwellung der Haut und

Fig. 88.

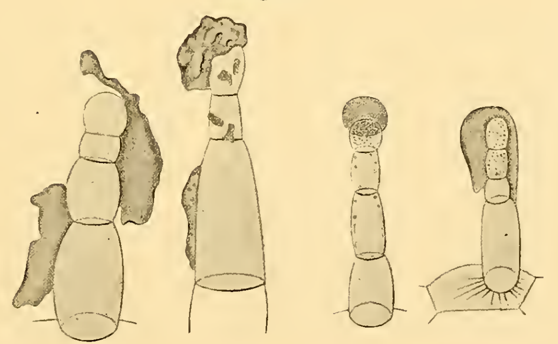


Primeldermatitis nach Nestler.

erysipelatöse Entzündung mit Auftreten von Bläschen und Blasen. Husemann berichtet, dass die Exantheme meist an den Fingern und Händen beginnen, von wo sie häufig, besonders auf das Gesicht, übertragen werden. Sie treten nach ihm erst mehrere Stunden nach Berührung der Pflanze unter starkem Jucken auf und dauern, falls die Ursache nicht beseitigt wird, monatelang. Andere Fälle von Erkrankung sind durch Havenith, Gram Niels, Burgerstein sowie neuerdings durch viele andere Autoren beschrieben worden. Wir wollen wenigstens auf einige derselben hier kurz eingehen. Nach Robert Kirk ist die Empfindlichkeit der Haut verschiedener Personen unter Umständen sehr verschieden. So rief bei einigen gesunden Personen selbst 10minutliches Einreiben der Blätter und Blüten in die Haut kein Ekzem noch sonstige Erkrankung hervor; bei einer an Myxödem leidenden Patientin dagegen rief der nur wenige Sekunden dauernde Kontakt der Haut mit der Pflanze exquisites vesikuläres und

bullöses Ekzem mit nachfolgender Ulceration und Krustenbildung hervor. Kirk hat zuerst mehrere Gärtner gesehen, welche durch die Beschäftigung mit der Pflanze typisch erkrankt waren. Dewar hat die Pflanze daraufhin aus dem botanischen Garten zu Glasgow verbannt. Jetzt ist die Gefährlichkeit der Pflanze fast allen Handelsgärtnern bekannt. Wie langsam die Vergiftungserscheinungen sich entwickeln können, zeigen von Barton und von Nestler und noch später beobachtete Fälle, wo die Berührung mit der Pflanze erst nach einer Woche wirkte, und zwar entstand bei Barton zuerst starke Schwellung der Augenlider und des Penis und erst dann der Hände. Umgekehrt kam es in einem von Bertram Cooper beschriebenen Falle bei einem 20jährigen Gärtnerburschen schon 3—4 Stunden nach dem Anfassen der Stengel zu papulös vesikulösem Ekzem der oberen Extremitäten und zu erysipelatöser Schwellung der Augenlider. Eine Frau, welche ein Blatt unserer Pflanze zerkaut hatte, erkrankte an hochgradiger Schwellung der Mund- und Rachenschleimhaut. Augenerkrankungen bei Damen, welche den Kopf zwischen Blumen zu stecken

Fig. 89.



Giftdrüsenhaare der Primula obconica nach Nestler.

pflegen, sind durch Giftprimeln mehrfach beobachtet worden und zwar nicht nur Conjunctivitis, sondern sogar Iritis. Auch Nasenerkrankungen sind beobachtet worden. Die Haargebilde der Pflanze und deren Sekret wurden zuerst von Nestler genauer untersucht. Die Meinung Bartons, dass die Haare der Pflanze eine brennesselartige feine Spitze hätten, ist ganz unrichtig. Alle oberirdischen Teile der Pflanze zeigen allerdings schon mit blossem Auge Behaarung. Die Haare sind bis 3 mm lang und sind nicht spitz, sondern durchweg Drüsenhaare. Nestler bildet sie sehr schön ab. Unsere Fig. 89 ist von ihm entnommen. Sie zeigt vier mehrgliedrige Haare, von denen das dritte den Drüsenkopf sekretfrei erkennen lässt; bei den übrigen sieht man das harzige reichliche Sekret herabfliessen. Es bildet sich zwischen Cuticula und Zellmembran als gelbgrüne oder braune Masse, welche nach dem Platzen der Cuticula sich nach aussen ergiesst und über das Trichom herabfliesst. Diese gelbgrünen Sekretmassen sieht man nicht allein auf dem Köpfchen und an den übrigen Zellen der Haare, sondern auch entweder vereinzelt oder in bedeutenden Mengen auf den Epidermiszellen des betreffenden Pflanzenteiles. Besonders trichomreich

sind die jungen Blütenstiele. Die Trichome bestehen aus 3—10, ja aus noch mehr Zellen. Falls die Pflanze einige Zeit an einem feuchten Orte gestanden hat, finden sich an den Blatt- und Blütenstielen zahlreiche Exemplare von Anguillula. Dieser Wurm ist jedoch nach Nestler an der Giftwirkung der Pflanze ebensowenig beteiligt als die aus den Wasserspalten der Blätter tretende Flüssigkeit. Auch der aus von Trichomen befreiten Blätter- und Blütenstielen gepresste Saft erwies sich als unwirksam. Wurde ein stark behaarter Pflanzenteil gegen einen Objektträger gepresst und darauf etwas hin- und hergerieben, so wurde der Objektträger etwas beschmutzt von dem sich abstreifenden Sekrete der Trichome. Sofort mikroskopiert erwies es sich als aus Tröpfchen bestehend; sehr bald aber treten in diesen Tröpfchen nadel- und prismenförmige Krystalle des monoklinen Systems auf. Der Brei dieser Massen in kaum sichtbarer Menge mit einem Instrument von Nestler vom Objektträger auf den Unterarm übertragen, erregte hier nach einer Latenzzeit von 7 Stunden eine intensive Hautentzündung, welche trotz ausgezeichneter fachmännischer Behandlung durch Professor Pick in Prag erst nach 8 Tagen zurückging. Derselbe Versuch wurde in verschiedener Anordnung mehrmals wiederholt und ergab stets dasselbe Resultat. Es kann somit keinem Zweifel unterliegen, dass das Sekret, welches in der Köpfchenzelle der kleinen Drüsenhaare, ferner an den Zellen der langen Trichome und auf den Epidermiszellen der betreffenden Organe sichtbar ist, eine Substanz enthält, welche intensive hautreizende Wirkung ausübt. Chemisch zeigte das Sekret folgende Eigenschaften. Es ist samt den Krystallen in Wasser unlöslich, aber leichtlöslich in Alkohol, Chloroform, Terpentinöl, Benzol, Aether, konz. Schwefelsäure. Die ätherische Lösung lässt beim Verdunsten ausserordentlich grosse, schiefrhombische Prismen und Nadeln von gelber Farbe anschiessen. In 10%iger Kalilauge löst sich das Sekret, in 25—50%iger färbt es sich erst dunkelgrün, dann braun. Auf Grund seiner an sich selbst vorgenommenen Vergiftungsversuche konstatiert Nestler eine gewisse Aehnlichkeit der Hautentzündung durch Primelgift mit der durch Toxikodendrol erzielbaren. Das von Wermann behauptete „plötzliche anfallartige“ Auftreten der Erkrankung hat nicht statt; vielmehr entwickelt sie sich meist langsam. Dass „entfernte Leiden“, wie Lewin angegeben hat, entstehen können, hält Nestler für ausgeschlossen. Reguläres Trocknen beseitigte die Giftigkeit der Primula obconica für die Haut von Nestler nicht, auch nicht 3stündiges Erhitzen im Trockenschrank bei 100° C. Das Abpflücken der vertrockneten Blätter und Blüten dürfte in vielen Fällen gerade die Vergiftung herbeigeführt haben. Waschen der Hände mit Alkohol ist zur Entfernung des darauf sitzenden Giftes sehr zu empfehlen.

Fälle von Vergiftung durch **Primula sinensis Lindl.** finden sich in der Litteratur viel seltener als solche durch die Primula obconica. Ob die Blüte gefüllt ist oder nicht, ändert an der Giftigkeit nichts. Die Wirkungen sollen im grossen und ganzen den beschriebenen sehr ähnlich und nicht minder hartnäckig sein. Bei Nestler bildeten sich, während er mit Primula sinensis hantierte, Reizstellen am Zeigefinger der rechten Hand. Anfangs war nur Jucken vorhanden, dann aber kam es zur Bildung von sechs Blasen. Das Gift sitzt ebenfalls

im Sekret der Drüsenhaare. Die Struktur dieser Trichome ist dieselbe wie bei obconica. Das Sekret lässt unter dem Mikroskop nur wenige und zwar meist nadelförmige Krystalle anschiessen; aber auf Zusatz von Salzsäure vermehrt sich deren Zahl ausserordentlich, auch treten sie jetzt zu Büscheln, Garben und sphäroiden Aggregaten zusammen. Bei Pr. obconica ist dies nicht der Fall. Von weiteren giftigen Primeln, die hierher gehören, nenne ich **Primula Sieboldii Morren** und **Primula cortusoides L.** Auch bei diesen beiden Arten sind die Haare die Giftproduzenten. Anhangsweise seien noch einige andere, aber nicht hierher gehörige Primeln genannt. **Primula Auricula L.** hat kurze und lange Trichome. Die kurzen haben eine köpfchenartige Endzelle, aber kein Sekret. Die in grösserer Anzahl vorhandenen langen Trichome haben überhaupt keine köpfchenartige Endzelle. Vergiftungserscheinungen sind nicht bekannt. Auch die Gartenvarietäten sind harmlos. Bei der Schlüsselblume, **Primula officinalis L.,** haben die kurzen und die langen Trichome eine abgerundete Endzelle, aber kein Sekret. Bekanntlich waren die Blüten dieser Spezies früher unter dem Namen Flores Primulae bei uns offizinell; in Frankreich wird die Wurzel noch heute benutzt. Die ganze Pflanze enthält das neutrale Glykosid Primulin, welches nicht mit dem Farbstoff Primulin zu verwechseln ist. Dieses Glykosid scheint den Saponinsubstanzen nahe zu stehen und dürfte daher ebenfalls lokal reizend wirken, falls der Saft auf wunde Hautstellen kommt. Lewin tritt dafür ein, dass unsere Pflanze denselben Giftstoff wie Primula obconica enthält, was aber nach anderen Autoren unrichtig ist.

Lit. Schilling, Der prakt. Ratgeber in Obst- u. Gartenbau Jg. 1892, Nr. 18; Jg. 1894, Nr. 4; Jg. 1902, Nr. 40. — Oldacres, Brit. med. Journ. 1889, II, p. 719. — Th. Husemann, Virch. Jbt. 1897, I, p. 385; 1897, II, p. 542; 1898, I, p. 386; Wiener med. Bl. 1898, Nr. 26; Mh. f. prakt. Dermat. 1899, I, p. 262. — Riehl, W. kl. W. 1895, 11. — Geijl & van Praag, Mh. f. prakt. Dermat. **22**, 1896, Nr. 4. — L. Lewin, Lehrb. d. Tox. II. Aufl. p. 324. — Arctander, Annal. de dermat. et de syph. [3 sér.] **8**, 1897, Nr. 11. — Gillett & Stott, Lancet 1896, I, p. 1040. — Hopf, Dermat. Cbl. Jg. **2**, 1898, p. 3. — Niels Gram, Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. **47**, 1899, p. 444. — A. Nestler, Ber. d. Deutsch. bot. Ges. 1900, H. 5 u. 7; Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. **111**, 1902; Hautreizende Primeln. Untersuchungen über Entstehung, Eigenschaften u. Wirkungen des Primelgiftes. Mit 4 Tafeln. Berlin 1904. — R. Kobert, M. m. W. 1900, p. 1644. — Peters, D. m. W. 1900, Vereinsbeil. Nr. 41. — Wolters, ebenda 1900, Nr. 41, p. 250. — Piza, D. m. W. 1900, p. 723. — Hilbert, W. f. Ther. u. Hyg. des Auges 1900, Nr. 24. — Dreyer, M. m. W. 1902, p. 574. — Gassmann, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1902, p. 338. — Jadassohn, Die Toxikodermien; Deutsche Klinik **10**, 1902, p. 146. — E. Rost, Encykl. Jahrb. N. F. Bd. **2**. — A. Model, W. m. W. 1904, p. 65. — E. Hoffmann, M. m. W. 1904, Nr. 44, p. 1967.

3. In der Familie der Orchidaceae sind drei Arten von Frauenschuh, nämlich **Cypripedium spectabile Salisb., Cypr. pubescens R. Br.** und **Cypr. parviflorum Salisb.** mit Drüsenhaaren versehen und haben da, wo diese Pflanzen wild wachsen, wie namentlich in einigen Staaten der Union, schon zu vielen Erkrankungen geführt. Besonders zur Zeit der Samenentwickelung ist die Giftigkeit eine grosse. Nach Mac Dougals Versuchen an 9 Menschen kann es keinem Zweifel unterliegen, dass wir hier analoge Verhältnisse wie bei der Giftprimel vor uns haben. Die Haare sitzen auf Stengeln, Blättern und Samenkapseln.

Lit. D. T. Mac Dougal, Minnesota Bot. Studies **9**, 1895, p. 450.

3. Pflanzen mit reizenden ätherischen Oelen.

Die Zahl der Pflanzenklassen mit ätherischen Oelen beläuft sich wie die der Pflanzenklassen mit Saponinsubstanzen auf viele Dutzende. Die Oele können als solche präformiert oder glykosidisch gebunden sein. Sie können sich in sämtlichen Teilen der Pflanze oder nur in einem einzigen finden. Bei den Labiaten werden sie von Drüsenhaaren abgesondert, welche auf den Blättern und Stengeln sich finden. Insofern schliessen diese Pflanzen sich also eng an die Giftprimeln und an den Frauenschuh an. Die Menge des ätherischen Oeles in den einzelnen Pflanzenteilen und Drogen kann unter 0,1% betragen; sie kann aber auch über 15% emporsteigen. Selbstverständlich sind die ätherischen Oele bunte Gemische von Substanzen. In ihrem ausgezeichneten Sammelwerke haben Gildemeister & Hoffmann alles, was in chemischer Beziehung über äth. Oele zu sagen ist, zusammengetragen und kritisch gesichtet. Bei der Knappheit des mir hier zu Gebote stehenden Raumes sei daher auf jenes Werk, welches auch die gesamte Litteratur anführt, ein für allemal verwiesen. Als Fortsetzung dazu dienen die Halbjahrsberichte der Firma Schimmel & Comp. Hier müssen wir uns beschränken, die giftigsten Pflanzen mit äth. Oelen kurz anzuführen. Die als Gewürze dienenden werden in einer besonderen Gruppe besprochen. Einige Stoffe aus äth. Oelen wurden schon S. 130—133 mit angeführt.

Lit. über die äth. Oele im allgemeinen. Wallach, Chem. Ber. Jg. **24**, 1891, p. 1525; Liebigs Annalen von Bd. **225** ab fast in jedem Jahrgange einige Arbeiten. — Gildemeister & Fr. Hoffmann, Die äth. Oele. Berlin 1899. — Berichte von Schimmel & Comp. in Miltitz bei Leipzig zum 1. April und 1. Oktober jedes Jahres erscheinend. — Kunkel, Handb. d. Tox. S. 947—972 (gute Zusammenfassung des Chemischen u. Toxikologischen über die äth. Oele). — R. Kobert, Zeitschr. f. Krankenpfl. Jg. **26**, 1904, p. 103 u. 147 (Pharmakologisches u. Therapeutisches). — H. Hildebrandt & Fromm, Z. f. physiol. Chem. Bd. **33**, 1901, p. 579; Bd. **34**, 1901, p. 386; Bd. **36**, 1902, p. 453; Bd. **40**, 1903, p. 251 (Physiologisch-Chemisches; die cyklischen Terpene und Kampfer werden durch Oxydation oder Hydratation in Monohydroxylderivate verwandelt, wofern die dargereichte Substanz nicht bereits eine Hydroxylgruppe enthält. Die Hydroxylverbindungen werden dann an Glukuronsäure gepaart und so ausgeschieden).

1. Die in England unter dem Namen Pennyroyal bekannte, zu den Labiatae gehörige, als Volksabortivum vielfach gebrauchte und dadurch gerichtlich-medizinisch wichtige Poleiminze oder Flohkrautminze, **Mentha Pulegium L.**, früher als Herba Pulegii offizinell, enthält in allen Teilen ein äth. Oel, Oleum Pulegii, welches zu 80—90% aus Pulegon $C_{10}H_{16}O$ besteht. Dieses ist der Träger der Giftwirkung unserer Pflanze. Dasselbe Pulegon findet sich auch im Oel von **Mentha javanica,** von **Hedeoma pulegioides Pers.** und von **Pycnanthemum lanceolatum** (Lab.). Es hat einen pfefferminzartigen, süsslichen Geruch und dient nach Wielen als Geruchskorrigens sowie in den Vereinigten Staaten als Emmenagogum. Es ist ein hydroaromatisches Keton, ein Kampfer. Es hat die Formel $C_{10}H_{16}O$. Es zeigt in der chemischen Zusammensetzung grosse Uebereinstimmung mit dem Menthon $C_{10}H_{18}O$, wie die Strukturformeln darthun:

```
     CH3   CH3              CH3   CH3              CH3   CH3
        \ /                    \ /                    \ /
         C                      CH                     CH
         ‖                      |                      |
         C                      CH                     CH
        / \                    /  \                   /  \
    H2C     CO             H2C      CO            H2C      CH(OH)
     |      |               |       |              |       |
    H2C     CH2            H2C      CH2           H2C      CH2
        \ /                    \  /                   \  /
         CH                     CH                     CH
         |                      |                      |
         CH3                    CH3                    CH3
      Pulegon.               Menthon.               Menthol.
```

Ueber Menthol ist schon S. 133 gesprochen worden. Die Wirkungen des Poleiöles und des Pulegons sind nur qualitativ ein wenig verschieden. Sie bestehen nach *Falk* und nach *Lindemann* bei brechfähigen Tieren in Würgen und Erbrechen; bei noch hochstehendem, ja sogar gesteigertem Blutdrucke kommt es dann zu Verlangsamung der Atmung und primärer centraler Lähmung. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Bei subakuter und chronischer Vergiftung kommt es zu Stoffwechselstörungen und anatomischen Veränderungen, welche denen bei Phosphor (vergl. S. 288) ähnlich sind. Die *Sektion* ergiebt sowohl nach den oben genannten Autoren wie nach G. *Martius* hochgradige *sogen. fettige Degeneration der Leber*, des *Herzventrikels*, der *Nieren*, der *Schilddrüse*, der *Speicheldrüsen*, des *Pankreas* und der *Magendrüsen*. Nach der chemischen Richtung hin hat *Rosenberg* die Fettverhältnisse genauer untersucht und gefunden, dass eine fettige Degeneration des Parenchymeiweiss im eigentlichen Sinne nicht vorliegt. Seit *Kossel* & *Wakemann* festgestellt haben, dass bei der Phosphorvergiftung das Zelleneiweiss der Leber aber doch tiefgreifende Aenderungen erfährt, werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir dieselben Aenderungen auch bei der Poleivergiftung annehmen. Sie bestehen darin, dass die Menge des Arginins, Histidins und Lysins, welche bei der Zerlegung der Lebereiweisse resultieren, abnimmt. Das Gift verlässt den Organismus als *Pulegonglukuronsäure*. Bei hochschwangeren Frauen kommt es nach Gebrauch von Poleithee und Poleiöl ausser zu starker Reizung des *Magendarmkanales* auch zu Reizung der *Gebärmutter*, so dass Blutungen, Wehen, ja Abort eintreten können. Der *Urin* wird an Menge erst vermehrt, dann vermindert; zuletzt kann Anurie eintreten. Die Untersuchung weist Eiweiss und Cylinder darin nach.

Die **Dos. let.** beim Menschen beträgt 1 Esslöffel des Oeles; danach trat in einem Falle der Tod am 8. Tage ein. In einem anderen Falle bedingten 11 g zwar Kollaps, aber nicht den Tod. 1,5—2,5 g wirken für Kaninchen, 3,0—5,0 g für Hunde tödlich.

Ther. Auswaschung des Magens, Darms, ja der Organe; Anregung der Diurese; Schwitzkuren.

Nachw. Eine Spezialreaktion existiert für die meisten äth. Oele nicht. Die Abscheidung unseres Oeles durch fraktionierte Destillation hat den dem Pulegon zukommenden Siedepunkt von 130—131° zu berücksichtigen. Mischt man 2 ccm des durch wiederholte frakt. Destillation gereinigten Pulegons mit 2 ccm Benzin, 1 ccm Amylnitrit und 1 Tropfen Salzsäure, so erfolgt nach Beyer & Henrich bei starker Abkühlung Abscheidung von nadelförmigen Krystallen des gebildeten Binitrosopulegon. Die Abscheidung des noch nicht gepaarten Teiles des Oeles aus dem Organbrei geschieht mittels Durchleiten von Wasserdämpfen. Aus dem Harn ist die gepaarte Säure durch Destillation direkt nicht abscheidbar; hier muss erst durch Erhitzen mittels Mineralsäure eine Spaltung vorgenommen werden. Die abgespaltene Glukuronsäure dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts und wirkt auf Fehlingsche Lösung reduzierend.

Lit. J. G. Marshall, Brit. med. Journ. 1890, I, p. 542. — Edm. Falk, Ther. Mh. 1890, p. 448. — Flynn, Brit. med. Journ. 1893, II, p. 1270. — Lancet 1897, I, april 10. — Chem. Lit. siehe bei Gildemeister & Hoffmann, p. 233 bis 235. — W. Lindemann, Zieglers Beiträge Bd. **25**; Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 356; Z. f. Biol. Bd. **39**, 1900, p. 1; Festschrift für M. Jaffé (Braunschweig 1901), p. 434. — G. Martius, Arb. aus d. Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **15**, 1899. — G. Rosenfeld, Kongr. f. inn. Medizin 1901, p. 522; 1902, p. 235; Verh. der D. Path. Ges. in Kassel 1903, 21.—25. Sep.; Ergebn. d. Physiol. Jg. **1**, 1901, p. 651; Jg. **2**, 1902, p. 50. — A. Kossel & Wakemann, B. kl. W. 1904, p. 1067 (Phosphorleber). — K. Landsteiner & Vict. Mucha, Path. Cbl. Bd. **15**, 1904, p. 752 (Phosphorniere). — P. van der Wielen, Z. f. öff. Ch. 1904, p. 406; Ap.-Ztg. 1904, Nr. 94, p. 930.

2. Analog dem Pulegon kann auch das α- und β-Thujon oder Tanaceton $C_{10}H_{16}O$ abortiv wirken und phosphorartige Verfettung lebenswichtiger Organe veranlassen. Es findet sich im ätherischen Oel verschiedener, sich botanisch keineswegs nahestehender Pflanzen, nämlich 1) des Lebensbaums, **Thuja occidentalis L.** (Coniferae), 2) des Rainfarns, **Tanacetum vulgare L.** (Compositae), 3) des in dieselbe Familie gehörigen Wermuts, **Artemisia Absinthium L.** (Comp.), 4) der afrikanischen **Artemisia Barellieri** Bess., 5) der Salbei, **Salvia officinalis L.** (Labiatae). Das Thujon veranlasst bei subkutaner Einspritzung infolge seiner reizenden Eigenschaften sterile Eiterung. Dementsprechend wirkt es auch auf die Schleimhaut des Magendarmkanals reizend und kann Erbrechen und Darmentzündung veranlassen. Nach der Resorption macht es an warm- und kaltblütigen Tieren nach den Untersuchungen meines Assistenten Jürss Reizung der Hirnkrampfzentra, auf welche bei grösseren Dosen rasche Lähmung folgt. Die dem Kampfer zukommende Kurarewirkung auf Frösche besitzt es nach Jürss nicht. Man hat behauptet, dass in Frankreich, wo Absinthschnaps sehr beliebt ist, durch chronischen Missbrauch desselben eine Absinthepilepsie entstehen oder wenigstens die gewöhnliche Epilepsie verstärkt werden könnte. Das Ergebnis der Tierversuche meines Institutes berechtigen in der That zu einer solchen Vermutung. Auf das Blut wirkt das Thujon nach Jürss hämolytisch, agglutinierend, präzipitierend und methämoglobinbildend. Diese Wirkungen erklären sich durch seine lecithinlösenden bezw. lipolytischen und gleichzeitig oxydativen Eigenschaften. Durch diese kommen auch die degenerativen Vorgänge namentlich in der Leber zu stande. Der Urin enthält das Thujon als gepaarte Glukuronsäure. Nebenbei können Eiweiss, Blut und Cylinder vorhanden sein. Die vorstehenden Angaben machen es erklärlich, dass Männer wie Tschirch die Thujazweige bezw. den daraus bereiteten Thee für gefährlicher erklären als den

Sadebaum, und dass sie die Beseitigung der Pflanze aus den Anlagen fordern, da sie sonst doch immer wieder zur Abtreibung der Leibesfrucht benutzt werde. E. Hoffmann sah bei einem jungen Menschen, welcher Sadebaumzweige mit den Fingern zerdrückt hatte, erysipelatöse Hautentzündung auftreten, die 10 Tage anhielt. Dass im Oel der meist für so harmlos gehaltenen Salbei sich 50% Salviol d. h. Thujon finden, ist nicht genügend bekannt. Cadéac & Meunier haben schon vor 15 Jahren nachgewiesen, dass dieses Oel beim Einnehmen von 2 g Sehstörungen, Kälte- und Hitzegefühl, Ameisenkriechen, Muskelsteifigkeit und schweres Unwohlsein herbeiführt, während kleinere Dosen eine angenehme Excitationswirkung auf das Herz und das Gehirn ausüben. Die sicher vorhandene schweisswidrige Wirkung sehr kleiner Dosen des Salbeiöles bei Phthisikern möchte ich wie die analoge des Pikrotoxins auf die Hirnreizung beziehen. Die wurmwidrigen Bestandteile des Rainfarns muss ich hier übergehen. Im Gegensatz zu unserer Thuja enthält das äth. Oel der **Thuja articulata Vahl** kein Thujon, sondern Carvacrol, Thymochinon und Thymohydrochinon und wirkt daher nicht thujonartig.

Nachw. Das Thujon bildet im Gegensatz zum Kampfer eine Bisulfit- und Semicarbacidverbindung. Einige Spezialreaktionen siehe bei Jürss.

Lit. C. Bohm, Ueber die Wirkungen des Absinthöls. Diss. Halle 1879 (unter mir). — F. Putzeys, Bull. de l'ac. de méd. de Belgique **12**, 1879, Nr. 11. — W. Köhne, Ueber die Wirk. der Thuja occ. Diss. Göttingen 1883. — G. Strahlmann, Ueber die Wirk. des Oleum Thujae und seiner Bestandteile. Diss. Göttingen 1884. — E. Jahns, Arch. der Pharmazie [3] Bd. **21**, 1884, p. 748. — Peyraud, Compt. rend. **105**, 1885, p. 525; Progrès méd. 1887, p. 390 (er beschreibt eine Tanacetumölraserei bei Tieren). — W. Hoffmeister, Ueber die Wirk. der Herba Thujae occ. u. der Herba Juniperi Sabinae. Preisschrift Göttingen 1889. — Cadéac & A. Meunier, Lyon méd. 1889, Nr. 30, p. 443; Inn. Cbl. 1890, p. 859. — Tschirch, Z. d. allg. österr. Ap.-Ver. 1893, Nr. 6—7. — Lalou, Contribution à l'étude de l'essence d'Absinthe et de quelques autres essences. Paris 1903. — Charabot, Compt. rend. **130**, 1900, p. 923 (quant. Best. der wirks. Substanzen der Thuja u. des Absinths in verschiedenen Vegetationsperioden). — Semmler, Chem. Ber. **33**, 1900. p. 275 (Isothujon und weitere Umwandlungsprodukte desselben). — Thoms, Chem. Ber. **36**, 1903, p. 3446. — Fr. Jürss, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen einiger als Volksabortiva benutzten Pflanzen, Tanacetum, Thuja, Myristica. Mit 3 farbigen Tafeln. Stuttgart 1904. (Hier weitere Lit.) — E. Hoffmann, M. m. W. 1904, p. 1967. — Compt. rend. **139**, 1904, p. 927 (Thuja artic.). — O. Wallach, Liebigs Annalen **336**, 1904, p. 247.

3. Eine dem Thujon in mancher Beziehung ähnliche Giftsubstanz, das Myristicin, findet sich in dem Muskatnussöl und in dem französischen Petersiliensamenöl. Die Muskatnuss, **Myristica fragrans Houtt.** gehört zu der bei uns nicht vertretenen Familie der Myristicaceae und kommt von den Molukken. Sowohl sie selbst wie ihr als Macis officineller Samenmantel (Arillus) sind sehr reich an fettem und ätherischem Oel. Unter den Substanzen des Muskatfettes ist das als Myristin bezeichnete Triglycerid der Myristinsäure nicht etwa mit dem uns hier interessierenden Myristicin zu verwechseln. Die Petersilie, **Petroselinum sativum Hoffm.** s. **Apium Petroselinum L.**, zu den Umbelliferae gehörig, hat neben dem Glykosid Apiin in Blättern, Wurzel und Früchten je ein äth. Oel. Letzteres ist wieder bei uns in Deutschland anders zusammengesetzt als bei in Frankreich gewachsenen Exemplaren. In dem deutschen ist hauptsächlich Apiol,

in dem französischen aber Myristicin enthalten. Die Beziehungen dieser beiden Substanzen zu einander zeigen nachstehende Formeln.

```
        CH2.CH:CH2              CH:CH.CH3              CH2.CH:CH2
        |                       |                      |
        C                       C                      C
   HC /   \ CH             HC /   \ CH            CH /   \ COCH3
     |     |                 |     |                |     |
CH3OC \   / CO        CH3OC \   / CO         CH3OC \   / CO
        C     |                 C     |                C     |
        O-----CH2               O-----CH2              O-----CH2
   Myristicin.             Isomyristicin.             Apiol.
```

Durch Behandeln von Myristicin mit alkoholischem Kali kann leicht Isomyristicin gewonnen werden, das nach seinen Wirkungen ebenfalls hierher gehört. Gerade so wie das Myristicin dem Isomyristicin entspricht, so entspricht dem Apiol ein Isoapiol. Alle diese Stoffe, Myristicin, Isomyristicin, Apiol und Isoapiol wirken auf die Leber phosphorartig, d. h. sie liefern mikroskopisch ein Bild schwerster, sogen. fettiger Degeneration. Im Magendarmtraktus können sich, selbst wenn das Gift subkutan appliziert war, Blutaustritte finden. Im Gegensatz zum Thujon machen diese Substanzen in vita keine Reizerscheinungen des Gehirns, sondern primäre Lähmung. Die Muskatnuss ist zwar oft als Abortivmittel benutzt worden; aber Jürss konnte keinen einzigen Fall feststellen, wo sie die Leibesfrucht abgetrieben hätte, trotzdem sie wiederholt in Dosen, welche schwere Somnolenz machen, genommen worden ist. — Ueber das chemisch mit Myristicin und Apiol verwandte Anethol wird weiter unten die Rede sein. Ueber das ebenfalls verwandte Asaron ist schon S. 132 die Rede gewesen.

Lit. Chr. Franc. Paullinus, Nucis moschatae curiosa descriptio. Francofurti et Lipsiae 1704. — E. Vongerichten, Liebigs Annalen Bd. **321**, 1902, p. 71 (Apiin liefert beim Spalten eine Pentose). — Thoms, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 3446. — Weiteres bei Jürss in der angeführten Arbeit.

4. Die bekannteste Abortivdroge Deutschlands aus der Reihe der Aethereo-Oleosa ist der Sadebaum, **Sabina officinalis Gcke.** s. **Juniperus Sabina L.** (Cupressineae). Alle Teile dieses bei uns in Gärten häufig angepflanzten Baumes enthalten in reichlicher Menge ein ätherisches Oel, das Oleum Sabinae aethereum, welches der Pflanze einen charakteristischen Geruch verleiht. Am gefährlichsten sind die frischen Zweige. Die getrockneten sind als Summitates Sabinae offizinell. Unsere Abb. Fig. 90 zeigt uns links eine Zweigspitze und rechts ein Stückchen derselben vergrössert, um die an der Rückseite der Blätter befindliche Oeldrüse bemerkbar zu machen. In diesen Oeldrüsen sitzt die Hauptmenge des ätherischen Oeles. Etwas weniger stark als frisch wirkt das trockene Kraut; noch weniger die Abkochungen daraus, weil dabei immer ein Teil des ätherischen Oeles sich verflüchtigt. Auch die Beeren sind wirksam. Das reine Oel der Pflanze ist nur sehr selten zu Vergiftungen benutzt worden; desto öfter die genannten Teile. Die beschriebenen Vergiftungen waren fast alle verbrecherische, infolge von Anwendung der Pflanze als Abortiv-

mittel (Casper-Liman). Das wirksame Prinzip des Oeles ist der hydroaromatische Alkohol Sabinol $C_{10}H_{16}O$, der teils frei, in grösseren Mengen aber verestert (als Acetat) im Oele enthalten ist. Nach Dragendorff ist auch Thujon vorhanden; nach Semmler ferner ein Pseudoterpen $C_{10}H_{16}$, über dessen Wirkung aber nichts bekannt ist. Die Droge enthält ausser dem Oele auch noch den Bitterstoff Pinipikrin; dieser ist aber ungiftig.

Die **Wirk.** der Sabina und des Sabinols insonderheit ist eine doppelte, eine heftig reizende auf die Applikationsstelle, also selbst auf die äussere Haut und nach dem Einnehmen auf den Darmkanal, die Nieren und Genitalorgane, und eine resorptive erst reizende, dann narkotische auf das Gehirn. Dass Abort nicht regelmässig eintritt, ist zuzugeben; durch viele von Erfolg begleitete Fälle, von denen die Obrigkeit und der Arzt freilich meist nichts erfahren durften, ist die Wirkung der Pflanze in dieser Richtung aber ganz unzweifelhaft erwiesen, wenn wir auch dahingestellt sein lassen müssen, ob sie indirekt durch Blutandrang nach den Beckenorganen, wofür die häufig auftretende Peritonitis spricht, oder direkt durch spezifische Nervenreizung der Gebärmutter zu stande kommt.

Fig. 90.



Summitates Sabinae, rechts eine Spitze davon vergrössert.

Die **Sympt.** treten meist erst nach einigen Stunden auf, als Erbrechen nach Sabina riechender Massen, blutige Durchfälle, Harnzwang, manchmal Blutbrechen und Hämaturie; dazu kommen stertoröses Atmen, Krämpfe, Gefühls- und Bewusstlosigkeit, auch manchmal die Symptome der Peritonitis und bei Schwangeren Abortus. Der Tod tritt oft in 12 Stunden, manchmal aber auch erst nach mehreren Tagen ein. Bei längerem Verweilen auf der äussern Haut kann Blasenbildung eintreten. Bei Applikation auf spitze Kondylome werden diese „weggefressen", wie der Volksausdruck ist. Nach Subkutaneinspritzung entsteht starke Entzündung und sterile Eiterung.

Die **Sekt.** zeigt Entzündung des Magens von den leichtesten Graden bis zur Perforation, Hyperämie der Unterleibsorgane, Ecchymosen in Nieren und Blase, vornehmlich aber im Uterus, Blutüberfüllung des Gehirns, manchmal allgemeine Peritonitis.

Die **Ther.** ist, abgesehen von Entleerung des Giftes durch Brechmittel oder durch die Magenpumpe, eine rein symptomatische mittels Emollientien. Bei Eintritt der Gehirnerscheinungen gebe man leichte Reizmittel; Peritonitis und Abort sind nach den bekannten Regeln mittels Eisblase etc. zu behandeln. Schwitzmittel und Organismuswaschung befördern die Ausscheidung des Giftes.

Der **Nachw.** stützt sich auf den charakteristischen Sabinageruch des Erbrochenen, des Mageninhalts, oft auch des Stuhles: wurde das Gift in Substanz

genommen, so finden sich im Erbrochenen und Mageninhalt Partikelchen desselben oder grünliche Pulvermassen, zu deren Identifizierung unter dem Mikroskop man die Angaben von Mitlacher mit Vorteil benutzen kann. Auch kann man durch Destillation mit Wasser das Oel gewinnen, oder, wenn es in grösserer Menge vorhanden ist, mit Aether extrahieren. Es wird mit H_2SO_4 und Eisenchlorid kirschrot und mit alkoholischer Salzsäure violett. Im Harn findet sich nach Eingabe von Sabina nach Fromm & Clemens eine gepaarte Säure, die zwar anfangs diesen Autoren keine gepaarte Glukuronsäure, sondern höchst wahrscheinlich eine gepaarte Penturonsäure zu sein schien; später ergab sich, dass es sich doch um Sabinolglukuronsäure handelt.

Lit. Lasarski, Z. d. allg. österr. Ap.-Vereins Jg. 1880, p. 18, 86 u. 102. — Thal, Untersuchung des Erikolins, Pinipikrins etc. Diss. Dorpat 1883. — Jürgens, Mikrosk. Unters. offizineller Blätter. Diss. Dorpat 1889. — F. A. Fodera, Arch. di farmacol. e terap. 1893, 5. — Ap.-Ztg. 1894, Nr. 92, p. 877. — F. W. Semmler, Chem. Ber. Jg. **35**, 1902, p. 2045 (Sabinén). — E. Fromm & P. Clemens, Z. f. physiol. Ch. Bd. **40**, 1903, p. 251 u. Bd. **41**, 1904, p. 243. — W. Mitlacher, Tox. oder forensisch wichtige Pflanzen (Wien 1904), p. 16.

5. Das Cedernholzöl der amerikanischen Ceder, **Juniperus virginiana L.**, der nächsten Verwandten des Sadebaums, hat eine ganz andere Zusammensetzung. Trotzdem muss diese Pflanze hier angefügt werden, da die Zweigspitzen und das Oel derselben in den Vereinigten Staaten die Rolle des Sadebaums als Abortivmittel übernommen haben. Das Holz dieser Pflanze wird dort massenhaft zu Bleistiften und Cigarrenkisten benutzt; die Abfälle werden auf Oel verarbeitet, das z. B. zu mikroskopischen Zwecken viel benutzt wird. Das Wirksame darin ist der Cedernkampfer $C_{15}H_{26}O$, der auch Cedrol heisst. Daneben ist ein Keton, das Cedron, vorhanden. In einem von Brown beschriebenen Falle veranlassten 15 g des Oeles Schwindel, Bewusstlosigkeit, einen schweren Krampfanfall, Dyspnöe, kalte Schweisse, 36stündige Anurie. Der erhoffte Abort trat nicht ein. Der bei uns häufige gewöhnliche Wacholder oder Machandel, **Juniperus communis L.**, enthält in den Beeren, Fructus Juniperi, ein viel benutztes diuretisch wirkendes Oel, macht aber keinen Abort und ist weniger giftig als die beiden vorgenannten Pflanzen. In Form des Wacholderspiritus dient es dem Volke als reizende Einreibung z. B. bei kalten Füssen. — Blätter und Früchte des Lorbeers, **Laurus nobilis L.** (Lauraceae), liefern ein Gemisch von fettem und äth. Oel, Oleum Lauri, vom Volke grüne Lore genannt. Es enthält die Kampferart Cineol s. Eukalyptol s. Kajeputol $C_{10}H_{18}O$, welche lokal reizend wirkt. Hoffmann sah dadurch heftige roseartige Dermatitis zu stande kommen. — Auf die reizenden Wirkungen des echten Kampfers von **Laurus Camphora L.** werden wir bei den Giften des Nervensystems zu reden haben.

Lit. Simon, Diss. Berlin 1844 (Tierversuche mit grossen Dosen Wacholderbeeröl). — Alex. Raphael, Dorp. Arb. **10**, 1894, p. 81 (diuretische Wirk. des Wacholderöls). — Brown, Virch. Jbt. 1893, I, p. 414 (Cedernölverg.). — E. Hoffmann, M. m. W. 1904, Nr. 44, p. 1967.

6. Das Kraut, der früher offizinelle Same, der frische Saft und die Wurzel der Gartenraute, **Ruta graveolens L.**, sowie der **Ruta divaricata Ten.** und der **Ruta montana Mill.** (Rutaceae) besitzen, namentlich im frischen Zustande, lokal reizende Wirkung auf die Haut und veranlassen innerlich Anschwellung der Zunge, Speichelfluss, starke Magendarmreizung und nach der Resorption der Meinung alter Prak-

tiker zufolge wurmwidrige, schweisserregende und in grösseren Dosen abortive Wirkung. Die chemische Untersuchung hat im ätherischen Oel der Droge 90% Methylnonylketon und einige Aldehyde ergeben. Weiter enthält die Pflanze nach Dragendorff Rutin und ein flüchtiges Alkaloid, nach Schilling auch noch ein stark wirkendes Harz und einen weniger giftigen Bitterstoff, während Kumarin, welches einmal gefunden worden sein soll, nicht vorhanden ist. Das Rutin lässt sich durch Kochen mit Wasser, namentlich falls Essigsäure zugesetzt wird, gewinnen und aus kochendem Alkohol umreinigen. Es hat nach Wischo die Formel $C_{36}H_{38}O_{20} + 3H_2O$; es ist isomer mit Quercitrin. Kochen mit Säuren zerlegt es in Isodulcit und Isoquercetin.

Alle genannten Stoffe bedürfen weiterer pharmakologischer Untersuchung. Das Methylnonylketon erniedrigt nach Paschkis und Obermayer den Blutdruck. Das Oel der algerischen Raute (von **Ruta macrophylla Sol.?**) enthält nach Power & Lees ausser Methylnonylketon auch noch Methylheptylketon, Methylheptylkarbinol, Methylheptylkarbinylacetat, Methylnonylkarbinol, Methylsalicylat, Pinen, Limonen und Cineol. In Russland ist ausser unserer Raute auch die Bergraute häufig, welche noch giftiger als unsere Raute wirkt.

Lit. Zwenger & Dronke, Ann. de Pharm. et de Chim. 1862, p. 123 u. 151. — Förster, Chem. Ber. **15**, 1882, p. 217. — Mandelin, Sitz.-Ber. d. Dorp. Nat.-Ges. 1884, p. 177. — Fr. Wischo, Pharm. Post **29**, 1896, p. 333. — H. Carette, Journ. de Pharm. et de Chimie [6] **10**, 1900, p. 255 (synthetische Darstellung des Methylnonylketons). — Paschkis & Obermeyer, Ueber Ketone und Acetoxine. Leipzig 1892. — W. Mitlacher l. c. p. 99 (mit Bild). — L. G. Schilling, Zur Pharmakologie der Ruta graveolens. Diss. Dorpat 1902 (russisch). — Ueber Rautenöl siehe Chem. Cbl. 1901, I, p. 524 (Thoms); 1902, II, p. 1007 (Schimmel). — v. Soden & Henle, Pharm. Ztg. 1901, p. 277 (alger. Rautenöl). Power & Lees, Proc. Chem. Soc. **18**, 1902, p. 192; Chem. Cbl. 1903, I, p. 29 u. 162.

7. Wie die Raute, so wirkt auch der in Fig. 91 dargestellte Blütenstand der Arnika, **Arnica montana L.** (Compositae), sowohl durch ein ätherisches Oel, wie durch andere Stoffe entzündungserregend. Das nur in geringer Menge vorhandene Oel enthält nach Dragendorff Ester dreier Fettsäuren und des Phloryls, Methylphloryls und Dimethylthymohydrochinons. Daneben ist das in den alkoholischen Auszug übergehende Arnicin vorhanden. Es unterliegt nicht dem geringsten Zweifel, dass die frische Blüte und ihr alkoholischer Auszug auf der Haut Jucken, Brennen, Rötung, selbst Blasenbildung und innerlich Gastroenteritis verursachen kann. Nach Binz und Wilckinghoff soll beim Trocknen der Pflanze oder Aufheben der Tinktur die Giftigkeit rasch abnehmen. Es ist jedoch auch oft genug beobachtet worden, dass wiederholtes Einreiben ganz alter Arnikatinktur und Auflegen derselben als Umschlag noch recht erhebliche Dermatitis erzeugte. Ich kann daher die gänzliche Ungiftigkeit der alten Präparate für den Menschen nicht zugeben und muss der Warnung Hebras vor diesem Mittel, auch wenn es alt ist, zustimmen.

Lit. W. Wilckinghoff, Med. Beiträge zur Kenntnis der Arnica montana. Diss. Bonn 1880. — Börner, Ap.-Ztg. 1892, p. 441. — Y. Gillay, Lit.-Beil. d. D. m. W. 1901, Nr. 5, p. 30 u. Nr. 6, p. 34 (14 Fälle von Arnikadermatitis). — B. Desmons, Ann. de thér. derm. et syph. 1902, II, Nr. 11 (ausgedehnte Entzündungen und Ekzeme nach Arnikawasserumschlägen).

Fig. 91.



Arnica montana. 1. Wurzelstock mit Blättern. 2. Knospen und Blüte. 3. Durchschnitt einer Scheibenblüte. 4. Randblüte.

8. Der Sumpfporst oder Porsch, **Ledum palustre L.** (Ericaceae), welcher in unseren Sümpfen üppig gedeiht, enthält ebenfalls teils flüchtige, teils nicht flüchtige Stoffe. Die wichtigste Substanz des ätherischen Oeles ist der Ledumkampfer, welchen Trapp zuerst in sehr grossen Krystallen gewann und den Hjelt als Sesquiterpenalkohol $C_{15}H_{20}O$ erkannt hat. Von sonstigen Bestandteilen der Pflanze nenne ich Erikolin, Leditannsäure und Arbutin. Die Auszüge der Pflanze, sowie das ätherische Oel wirken reizend auf die Magen- und Darmschleimhaut und machen dadurch Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfälle, peritonische Reizung, Kollaps. Nach der Resorption tritt Schweissausbruch ein. In Russland will man beobachtet haben, dass die starken Ausdünstungen der Pflanze, die dort in Unmenge wächst, betäubend wirken können. In Russland hat man ferner in den Klöstern früher häufig für die gemeinen Leute statt Hopfenbier Porschbier gebraut, welches vielerlei Störungen nach sich gezogen haben soll.

Lit. Thal, Pharm. Ztschr. f. Russland 1883, p. 289. — Iwanoff, Ueber Ledumbestandteile. Diss. St. Petersburg 1876. — J. Szuahl, Virch. Jbt. 1891, I, p. 431 (Ledum als Diaphoreticum). — Münzberger, Ztschr. d. allg. Oesterr. Ap.-Ver. 1893, p. 370. — Jul. Trapp, Chem.-Ztg., Rep. 1895, p. 296 u. 362; Pharm. Ztschr. f. Russl. **34**, 1895, p. 561 u. 962. — Hjelt, Ap.-Ztg. 1895, p. 873.

9. Sehr viele Abietineen, wie **Abies, Pinus** etc. (Coniferae) liefern bei künstlicher oder zufälliger Verletzung der Rinde und der darunter liegenden Harzgänge reichliche Mengen eines als Terpentin bezeichneten Balsams. Wird dieser mit Wasserdämpfen destilliert, so geht der flüchtige Bestandteil des Terpentins über und in der Retorte bleibt das ganz reizlose Kolophonium oder Geigenharz zurück. Das Destillat nennt man Terpentinöl, Oleum Terebinthinae,

$C_{10}H_{16}$. Es ist in Geruch und der Zusammensetzung nach je nach der Stammpflanze verschieden, so dass man von einer ganzen Gruppe von Terpentinölen reden kann, von denen allerdings nur zwei den Weltmarkt beherrschen, das amerikanische und das französische. Von den Terpentinölen sind die aus den Nadeln der Koniferen gewonnenen Oele, wie Tannennadelöl, etwas verschieden. In den Nadeln der Weisstanne findet sich nach Feuerstein ausserdem das sonst nur aus dem Röstmalz darstellbare Maltol, $C_6H_6O_3$. Andere fanden in diesen Nadeln auch reichlich Bornylacetat. Man unterscheidet beim Terpentinöl ferner frisch dargestelltes, leicht flüchtiges, dünnflüssiges im Gegensatz zum alten dickflüssigen, oder wie man meist sagt, ozonisiertem. Bei diesem Ozonisierungsprozesse wird neben Peroxyden nach Armstrong und nach Schiff ein Aldehyd von der Formel $C_{10}H_{16}O_3$ gebildet. Nach meinen Versuchen mit Pallop wirkt ozonisiertes Terpentinöl energisch methämoglobinbildend, während die Wirkung des nicht ozonisierten eine andere ist, bedingt durch die darin enthaltenen, schon S. 134 besprochenen Terpene wie l-Pinen, d-Pinen, Camphen, Fenchen etc. Das Terpentinöl bildet in der Volksmedizin eine in Salben- und Linimentform sehr oft verwandte Einreibung. Eine solche, noch jetzt offizinelle Salbe führt den Namen Königssalbe, Ung. basilicum, und eine in hohem Ansehen stehende nichtoffizinelle heisst Klosterbalsam. Bei zu energischer Anwendung dieser Mittel kommt es zu Dermatitis. In der Technik dient unser Mittel als Zusatz zu Farben, Lacken, Firnissen etc. und veranlasst dabei bei Menschen, welche seine Dämpfe stundenlang einatmen müssen, leichte lokale Reizerscheinungen, wie Speichelfluss, Nasenfluss, Räuspern, Hüsteln, Bronchitis, ja Pneumonie. Wie ich schon 1877 durch viele Versuche festgestellt habe, bewirken die Dämpfe bei Tieren Krämpfe, Wälz- und Zwangsbewegungen. Lehmann hat festgestellt, dass diese schweren Erscheinungen schon eintreten, wenn im Liter Luft nur 3—4 mg Terpentinöl enthalten sind. Bei chronischer Einatmung werden natürlich noch viel kleinere Mengen schädlich wirken. Neudörffer konnte feststellen, dass eine Frau, welche tagelang Kränze aus den Zweigen der Douglasfichte, **Pseudotsuga Douglasii Carr.** wand, Kopfschmerz, Uebelkeit, Durchfall bekam und schliesslich schwer benommen wurde. Diese Fichte ist nämlich besonders reich an Terpentinöl. Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerz, Schlafsucht, Nausea kann schon der Anstrich eines Schlafzimmers mit terpentinölhaltigem Firniss über Nacht hervorrufen. Die Einführung grösserer Mengen von Terpentinöl in den Magen, wie sie als Volksmittel gegen Bandwurm nicht selten vorkommt, kann zu Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfall Anlass geben. Ausserdem wird die Niere, welche daraufhin einen veilchenartig riechenden Harn secerniert, durch das Terpentinöl gereizt und das Urinieren unter Umständen erschwert und schmerzhaft. Es soll sich um einen desquamativen Prozess namentlich der Harnkanälchen handeln. Ueber die Einwirkung des Terpentinöles auf die Leukocyten des Blutes und auf die Milz liegen sehr interessante Versuche von Holtzmann vor.

Zu Selbstmordversuchen ist das Mittel mehrmals, aber meist ohne Erfolg benutzt worden. Selbst 100 g führten nur soporöse Zustände herbei: aber auch schon 30 g machten einen Patienten für längere Zeit bewusstlos. Bei einer Patientin von Stanwell wurden dank so-

fortiger Magenausspülung 250 g Terpentinöl überstanden, nur entstand Husten und Geruch des Atems und Harns für 2 Tage. In einem Falle von Moritz Mayer trat nach schwerer Terpentinölvergiftung Purpura fulminans und dann der Tod ein. Bei Einspritzung in seröse Höhlen wirkt es nach Heinz in spezifischer Weise entzündungserregend. Auch Amyloiddegeneration soll es bewirken können. Subkutan erregt es, wie ich 1877 fand, bei Hunden stets Eiterung, bei Kaninchen nach Grawitz nicht. Der Harn kann, wie bei vielen ätherischen Oelen, reduzierende Eigenschaften bekommen durch Bildung gepaarter Glukuronsäuren, von denen die eine unter Bildung öliger Tropfen sich leicht zersetzt. Der bekannte Veilchengeruch des Harns hielt in einem von Grapel beschriebenen Falle nach 30 g Terpentinöl 14 Tage lang an. Daneben bestand Albuminurie.

Lit. R. Kobert, Beiträge zur Terpentinölwirkung. Inaug.-Diss. Halle 1877, 96 ff. — Derselbe, Ztschr. f. d. ges. Naturwissenschaften, red. von Giebel, Bd. **49**, 1877, p. 1 (mit Aufzählung der älteren Lit.). — F. Fleischmann, Ueber einige phys. Wirkungen des Terpentinöles. Inaug.-Diss. Würzburg 1878 und Rossbachs Unters. Bd. **3**. — C. Binz, Arch. exp. P. Bd. **5**, 1875, p. 119. — Schmiedeberg, ebenda Bd. **14**, p. 308. — Cardile, Virch. Jbt. 1899, I, p. 382. — Verbrugghen, ebenda 1890, I, p. 418. — G. Voena, ebenda 1893, I, p. 435 (Wirk. des T. auf die Nebenniere). — Armstrong, Chem.-Ztg. 1894, p. 413. — v. Büngner, Zieglers Beitr. Bd. **19**, 1896, p. 33 (mit Tafel). — Holtzmann, Arch. des sc. biolog. de l'Inst. impér. de St. Pétersbourg **2**, 1893, p. 661. — Franz Bardenheuer, Arb. aus dem path. Inst. zu Marburg Bd. **1**, 1893 (Histologisches über die Terpentinölentzündung). — Ed. Bauer, Ueber die Leukocytose erregende Wirkung subkutaner T.-Injektionen und der dadurch entstehenden aseptischen Abscesse bei Kaninchen. Diss. Bern 1898. — K. B. Lehmann, Arch. f. kl. Hyg. Bd. **34**, 1899, p. 321. — R. Heinz, Virch. Arch. Bd. **160**, p. 365 und Bd. **167**, p. 161; M. m. W. 1900, Nr. 7 u. 1901, Nr. 15, p. 585. — Hg. Schulz, M. m. W. 1900, Nr. 28, p. 957. — E. Pallop, Ueber die Wirkung des sogen. ozonisierten Terpentinöls. Diss. Dorpat 1889. — Schiff, Chem.-Ztg. 1896, p. 361. — M. Mayer, Z. f. Med.-Beamte 1900, Nr. 2. — F. S. Stanwell, Brit. med. Journ. 1901, I, 16 march. — W. Feuerstein, Chem. Ber. **34**, 1901, p. 1804. — R. Neudörffer, Inn. Cbl. 1902, Nr. 40. — Chem. Cbl. 1902, II, p. 832 (Douglasfichtenteer). — L. Mohl, M. m. W. 1903, Nr. 46, p. 2030 (Steigerung des Fibringehaltes durch T.). — Fr. G. Grapel, Brit. med. Journ. 1901, febr. 9.

10. Das persische und das dalmatinische Insektenpulver, Pulvis insecticidus, besteht aus den vorsichtig im Schatten getrockneten und feingemahlenen Blütenkörbchen verschiedener Spezies von Pyrethrum s. Chrysanthemum (Compositae), von denen **Chrysanthemum Marschallii Aschers., Pyrethrum roseum Bieb., Pyr. carneum Bieb., Pyr. caucasicum Willd.** und **Pyr. cinerariaefolium Trev.** die wirksamsten sind. Aus eingehenden neueren Untersuchungen wissen wir, dass das Insektenpulver ein ätherisches Oel, das Oleum florum Pyrethri, enthält, welches intensive Wirkungen auf Menschen und Tiere teils lokal reizender, teils entfernt reizender (Nephritis), teils narkotischer Art entfaltet. Wir wissen aber durch Hirschsohn auch weiter, dass das von Oel und einer daneben vorhandenen flüchtigen Säure, der Chrysanthemumsäure, befreite Insektenpulver noch keineswegs unwirksam geworden ist, sondern noch andere, also nicht flüchtige aktive Bestandteile von harziger und saurer Natur enthält, von denen die Pyrethrotoxinsäure nach Schlagdenhauffen & Reeb die giftigste ist. Wir haben hier nur zu merken, dass ein zu intensives Einstreuen des Bettes mit Insektenpulver ausserordentlich

heftig juckende Dermatitis und Kopfschmerz verursachen kann. Nach innerlichem Einnehmen einer „Schachtel" voll Insektenpulver sah Mendelsohn mehrstündige Bewusstlosigkeit eintreten. Die vor einiger Zeit in Berlin aufgestellte Behauptung, das die T-förmigen Trichome, welche sich im Insektenpulver finden, mechanisch die Haut schädigten, ist unrichtig. Das im Spätherbst blühende, zu Totenfestkränzen beliebte **Chrysanthemum indicum** kann bei den damit beschäftigten Gärtnern heftige Dermatitis erzeugen (Hoffmann). Auch **Chrysanthemum japonicum** wirkt stark hautreizend. Bei seiner grossen Beliebtheit werden Fälle von Hautentzündung durch dasselbe nicht ausbleiben.

Lit. Arthur Meyer, Dammers Lexikon der Verfälschungen, Art. Insektenpulver. — Vulpius, Arch. d. Pharmazie 1887, p. 1046. — Unger, Pharm. Ztg. 1887, Nr. 96 u. 1888, Nr. 11, 18, 23. — M. Mendelsohn, Charité-Annalen Bd. 12, 1887, p. 153. — T. F. Hanausek, Realenc. d. Pharm. Bd. 3, 1904, p. 694. — E. Hirschsohn, Pharm. Ztschr. f. Russl. 1890, Nr. 14, p. 209; ref. in Apoth.-Ztg. 1890, Nr. 36, p. 234. — Thoms, Pharm. Ztg. 1890, Nr. 78, p. 607. — Schlagdenhauffen & Reeb, Journ. der Pharm. von Elsass-Lothringen 1890, Nr. 6, p. 123 und Chem. Cbl. 1892, p. 67. — Jos. Malfatti, Pharm. Post 1893, Nr. 14, p. 165. — G. Perrier, Bullet. de la Soc. Chim. 1900 (in Chrys. japonicum ist 0,16% äth. Oel enthalten). — E. Hoffmann, M. m. W. 1904, p. 1967.

Betreffs weiterer reizender äth. Oele siehe die hier folgende Gruppe.

4. Pflanzen, welche reizende Genussmittel liefern.

Natürlich können wir hier nur solche Genussmittel berücksichtigen, deren starke Reizwirkung gelegentlich zu leichten oder ernsteren Intoxikationen führt. Ueber Muskatnuss wurde S. 527 und über Vanille S. 143 u. 511 bereits gesprochen.

1. Weitaus die wichtigsten Pflanzen dieser Gruppe sind diejenigen, welche das ja auch als Dermerethisticum sehr viel benutzte Senföl liefern. Es giebt eine ganze Gruppe von Senfölen. Hier meine ich zunächst das Isosulfocyanallyl $C_3H_5.NCS$, welches auch kurzweg Allylsenföl genannt wird. Es ist nicht zu verwechseln mit dem Paraoxybenzylsenföl $C_6H_4[1]OH[4]CH_2NCS$, welches bei gewöhnlicher Temperatur nur schwach anisartig riecht und dabei die Schleimhäute noch nicht angreift. Während bei der Destillation mit Wasserdämpfen das Allylsenföl unverändert quantitativ übergeht, ist letzteres nur spurweise destillierbar, da es sich dabei zersetzt. Das Allylsenföl ist als Oleum Sinapis aethereum officinell. Es besitzt enorm stark reizende Dämpfe, so dass man schon durch ein einmaliges kräftiges Hineinriechen in eine damit gefüllte Flasche sich einen Katarrh der Conjunctivae und der Nase zuziehen kann. Selbst der Kehlkopf und die tieferen Luftwege können dabei miterkranken. Mit Recht wird daher dem Laienpublikum Senföl nur in starker Verdünnung in die Hand gegeben (als Senfspiritus). Innerlich bewirkt Senföl äusserst heftige Gastroënteritis. Bei Einspritzung des Oeles ins Gefässsystem verfärbt sich das Blut nach R. Henze zuerst kirschrot, dann schwarzbraun; gleichzeitig treten heftige Krämpfe auf, welche in centraler Reizung ihren Grund haben. Obwohl die beiden Senföle nicht in den Stammpflanzen präformiert sind, kommen doch auch Vergiftungen durch diese vor. Für das Allylsenföl sind es 1) der schwarze Senf, **Sinapis**

nigra L. s. **Brassica nigra Koch** und der in zwei Varietäten (seminibus luteis und seminibus fuscis) existierende, in Russland sehr verbreitete 2) Sareptasenf, **Brassica juncea Hook. et Thoms.**, und für das Paraoxybenzylsenföl 3) der weisse Senf, **Sinapis alba L.** (Cruciferae). Die Vergiftungen sind nicht selten und betreffen Menschen und Haustiere. Die Samen der drei Pflanzen enthalten je ein Glykosid und ein Enzym, welche beide an sich vom subkutanen Gewebe aus in mässigen Dosen vertragen werden und zum grössten Teile unverändert im Harn wieder erscheinen, während jedes der Glykoside von jedem der Fermente bei Gegenwart von Wasser im Organismus und ausserhalb (z. B. im Sinapismus oder Senfteig) zersetzt wird unter Abspaltung der Senföle. Das Ferment wird in allen drei Pflanzen Myrosin genannt; über die chemische Formel desselben weiss man nichts. Ob die Angabe, dass es an sich in grösseren Dosen giftig ist, sich auf ein chemisch reines Präparat bezieht, ist nicht sicher. Das Glykosid des schwarzen Senfs und das des Sareptasenfs sind identisch und heissen Sinigrin (Flückiger) s. myronsaures Kalium; das des weissen Senfs heisst Sinalbin. Die Zerlegung des Sinigrins erfolgt zum grössten Teil durch das Myrosin nach der Formel

$$\underset{\text{Sinigrin}}{C_{10}H_{16}NS_2OK} + H_2O = \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Kaliumbisulfat}}{KHSO_4} + \underset{\text{Allylsenföl.}}{C_3H_5NCS.}$$

Das Sinalbin zerfällt unter gleichen Bedingungen nach der Formel

$$\underset{\text{Sinalbin}}{C_{30}H_{42}N_2S_2O_{15}} + H_2O = \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Sinapinbisulfat}}{C_{16}H_{24}NO_5 . HSO_4} + \underset{\text{Paraoxybenzylsenföl}}{C_7H_7ONCS.}$$

Alkalien zerlegen das Sinapin weiter in Neurin und Sinapinsäure.

Dass im Darmkanale von Tieren mit starker Darmfäulnis (Herbivoren) die beiden Glykoside ebenfalls, selbst bei Abwesenheit von Myrosin, wenn auch langsam zerlegt werden, kann uns nicht wundern. Der Intensität der Wirkung nach steht das Paraoxybenzylsenföl dem Allylsenföl weit nach. Das künstlich dargestellte Allylsenföl wirkt mit dem natürlichen identisch. Nach Genuss von Senf in grösseren Mengen oder von Senföl entsteht bei Menschen und Tieren eine heftige Reizung der Magendarmschleimhaut, charakterisiert durch Erbrechen, Salivation, Leibschmerzen, Kolik, Durchfall, sowie Uteruskontraktionen, Abort, Albuminurie, selbst Hämaturie, Dyspnöe, Lungenödem, Krämpfe, starkes Absinken der Temperatur und centrale Lähmung. Nach Applikation auf die äussere Haut entsteht eine sehr starke schmerzhafte Rötung, die sich bis zur Blasenbildung und Desquamation steigern kann. Eine abnorm verlaufende Vergiftung durch Senfkörner hat Kolbe beschrieben. Nachdem eine Patientin 4 Tage lang täglich 5—6 Theelöffel der Körner eingenommen hatte, erfolgte tiefe Somnolenz, Herzschwäche, Cheyne-Shokes'sches Atmen, Temperaturkollaps und Glukosurie. Der Harn roch nach Senföl. Auf einem Pachthofe bei Kiel erkrankten nach Verfütterung von Sareptasenfpresskuchen, die nicht ganz senfölfrei waren, an einem Morgen 80—90 Kühe unter Kolik und Unruhe. Die Sektion der einzigen daran gestorbenen ergab Entzündung der vier Mägen und des mittleren Dünndarms; auch das Netz war injiziert und geschwollen. Bei oft wiederholter Subkutaninjektion von Senföl an Meerschweinchen und Kaninchen sahen meine Schüler Henze und Carlau ausser lokalen, sich in Blutextravasaten und Schwellung aussprechenden Veränderungen der Magen-, Dünndarm- und Dick-

darmschleimhaut namentlich auch in der Leber Entzündung, Extravasate und Nekroseherde auftreten. Bei innerlicher Darreichung an Kaninchen fand Sjollema das Sinigrin unwirksam, weil es gar nicht zersetzt wurde; bei Zugabe des Fermentes dagegen trat der Tod ein. Vom reinen Senföl wirkten 0,2 g beim Kaninchen letal.

Ausser dem schwarzen Senf und dem Sareptasenf giebt es noch mehrere andere Cruciferen, welche dasselbe Allylsenföl, wenn auch nur in sehr geringen Mengen liefern. Für den Landwirt wichtig sind 4) **Brassica Rapa L.**, der Rübsen, und 5) **Brassica Napus L.**, der Raps oder Reps, welche zur Gewinnung von fettem Rüböl namentlich früher in sehr grosser Menge kultiviert wurden. Die zum Viehfutter dienenden, beim Auspressen der Samen übrig bleibenden Rapskuchen enthalten ein Glykosid, welches mit Sinigrin identisch ist. Die Kuchen liefern bei Kontakt mit Wasser 0,2—0,3 % Allylsenföl (nach E. Schmidt). Nach Sjollema liegen mehrere Glykoside, die aber alle je ein Senföl entwickeln, vor. Auf diese Senföle muss es bezogen werden, dass junge Pferde und Rinder nach längerer Darreichung der Rapskuchen eine chronische Enteritis mit Aufblähung, blutigem Durchfall, Kolik, Gehirnreizung, Abort bekommen. Auch Blutharnen und Ansammlung blutiger Ausschwitzungen in Brust- und Bauchhöhle sind beobachtet worden. Nach Wenskiold finden sich Sinigrin und Myrosin auch in den Samen von 6) **Brassica glauca Roxbg.**, 7) **Br. dichotoma Roxbg.**, 8) **Br. racemosa Roxbg.** und 9) im Sommerrübsen, **Br. campestris D.C.** 10) Das knollentragende Schaumkraut, **Cardamine bulbifera R. Br.** und 11) das Wiesenschaumkraut, **C. pratensis L.** liefern ebenfalls Allylsenföl. Bei Card. bulbifera ist namentlich die Knolle die Trägerin des Giftes; sie war früher als Radix Dentariae antidysentericae offizinell. 12) Der Ramselwurz oder Lauchhederich, **Alliaria officinalis Andrz. s. Sisymbrium Alliaria Scop.** enthält in der ganzen Pflanze Spuren des Senföl liefernden Glykosides. Das Gleiche gilt vom 13) Wurmkraut oder Safrankraut, **Sisymbrium Sophia L.** Wahrscheinlich ist die Anwesenheit unseres oder eines analogen Glykosides auch für 14) den Ackersenf oder falschen Hederich, **Sinapis arvensis L.**, für 15) den Ackerrettich oder echten Hederich, **Raphanus Raphanistrum L. s. Raphanistrum Lampsana Gaertn.**, für 16) den Meerrettich, **Cochlearia Armoracia L.**, für 17) den lackartigen Schotendotter, **Erysimum cheiranthoïdes L.** und für 18) die Gänsekresse, **Arabis tartarica Pall.** Alle diese Pflanzen haben gelegentlich zu Verg. nach Art des Senfs geführt. Endlich sind als Pflanzen, welche zwar noch keine Verg. veranlasst haben, die aber ebenfalls durch Entwickelung wohl hierher gehöriger schwefelhaltiger Oele Entzündungen veranlassen könnten, zu nennen 19) die bittere Schleifenblume oder der Bauernsenf, **Iberis amara L.**, 20) das Pfennigkraut, **Thlaspi arvense L.** und nach Gildemeister & Hoffmann auch 21) das Hirtentäschelkraut, **Capsella Bursa Pastoris Mönch.**, in welchem ein Saponin, eine Rhodanverbindung, eine Säure, die Bursasäure, ein Alkaloid etc. gefunden sein sollen. Die dem Schotendotter nahe verwandte Gänsesterbe, Erysimum crepidifolium Reichb., enthält kein äth. Oel, sondern ein flüchtiges, sehr giftiges Alkaloid und gehört daher nicht in unsere

Gruppe. Im Gegensatz zu den vorgenannten Pflanzen, bei denen es sich wahrscheinlich durchweg um Allylsenföl handelt, sind als Pflanzen, welche andere Senföle enthalten oder entwickeln können, die folgenden zu nennen, wobei vorausbemerkt wird, dass man die meisten Aether der Isothiocyansäure CSNH als Senföle bezeichnet. So giebt es ein Methylsenföl $CSN.CH_3$, ein Aethylsenföl $CSN.C_2H_5$ etc. Ein rechtsdrehendes Butylsenföl mit sekundärer Butylgruppe $CSN.CH(C_2H_5)CH_3$ findet sich im ätherischen Oele 22) des Löffelkrautes, **Cochlearia officinalis L.**, ist aber in der Pflanze nicht präformiert, sondern als Glykosid enthalten. Das zugehörige Ferment wird im Gegensatz zu dem des schwarzen und weissen Senfs beim Trocknen unwirksam. Im Kraute 23) der Gartenkresse, **Lepidium sativum L.**, findet sich nach Gadamer Benzylsenföl $C_6H_5CH_2NCS$ fertig präformiert, in den Samen aber glykosidisch gebunden. Früher war von A. W. Hofmann aus diesem Oele Phenylessigsäurenitril $C_6H_5CH_2CN$ gewonnen worden; danach würde es nicht in unsere Gruppe gehören (s. unten). In 24) der Schuttkresse, **Lepidium ruderale L.**, in 25) der Feldkresse, **Lepidium campestre R. Br.** und 26) im Pfefferkraut, **Lepidium latifolium L.** handelt es sich um schwefelhaltige äth. Oele von lokal reizender Wirkung, die zu den Senfölen gehören können und vielleicht mit Benzylsenföl identisch sind. Auch die Schminkpflanze der alten Deutschen, 27) der Waid, **Isatis tinctoria L.**, enthält neben dem chromogenen Glykoside Indikan ein senföllieferndes (Ter Meulen). Ein solches Glykosid findet sich auch 28) im schwarzen Rettich, **Raphanus sativus niger L.** und in 29) dem Radieschen, **Raphanus sativus, var. radicula L.** Aus 30) der Brunnenkresse, **Nasturtium officinale R. Br.** und 31) der Winterkresse, **Barbaraea praecox R. Br.**, hat derselbe Autor, Gadamer, durch Destillation Phenyläthylsenföl $C_6H_5.CH_2.CH_2.NCS$ gewonnen. Wir kommen auf dieses Oel gleich noch zurück.

Mit dem Vorstehenden ist die Zahl der Cruciferen, welche Senföle liefern dürften, erschöpft. Es sind jedoch noch Vertreter zweier anderer Pflanzenklassen als hierher gehörig anzufügen. Da 32) die Kapuzinerkresse, **Tropaeolum majus L.** (Tropaeolaceae) im Geruch an Gartenkresse erinnert, unterwarf A. W. Hofmann das Kraut mit Blüten und unreifen Samen ohne vorherige feine Zerkleinerung der Destillation mit Wasserdämpfen und erhielt in der That das erwartete Nitril der Phenylessigsäure. Als jedoch Gadamer später den Versuch mit sorgfältig zerkleinertem Kraute der Gartenkresse und Kapuzinerkresse wiederholte, erhielt er ein Oel, welches fast ganz aus Benzylsenföl bestand. Dieses ist in Form eines Glykosides, des Glukotropäolins $C_{14}H_{18}KNS_2O_9 + xH_2O$ in beiden Pflanzen präformiert und wird durch ein in anderen Zellen sitzendes Enzym nur dann gespalten, falls die Pflanze gut zerkleinert wird. Geschieht dies nicht, so stirbt das Enzym beim Erhitzen ab und bei der Destillation zersetzt sich das Glykosid unter Bildung von Phenylessigsäurenitril. In analoger Weise liefert die nicht zerkleinerte Brunnenkresse statt Phenyläthylsenföl das Nitril der Phenylpropionsäure. Auch aus der gut zerkleinerten Wurzel 33) der Reseda, **Reseda odorata L.** (Resedaceae) lässt sich ein Oel, welches nach Bertram & Walbaum aus Phenyläthylsenföl $C_6H_5CH_2CH_2NCS$

besteht, darstellen. Auch die Blüte der Pflanze enthält ein verwandtes oder damit identisches Oel. Das Oel ist in der Reseda und anderen uns nicht interessierenden Resedaceen ursprünglich glykosidisch gebunden vorhanden und wird erst durch ein in allen Teilen dieser Pflanzen nach Guignard reichlich vorhandenes Enzym, welches mit Myrosin identisch ist, zerlegt. Das Ferment findet sich in Wurzel, Stamm und Blättern in eigenartigen, schlauchartigen Myrosinzellen; in den reifen Früchten wurde wohl das Ferment, aber nicht die Myrosinzellen gefunden. In der Familie der Capparidaceae, von welcher uns nur 34) die Kaper, **Capparis spinosa L.** interessiert, findet sich nach Guignard ebenfalls reichlich Myrosin sowie ein Glykosid, aus welchem durch dieses Enzym ein schwefelhaltiges Oel freigemacht wird. Nach Greshoff ist auch ein Saponin vorhanden. Auch in den Familien der 35) **Limnantheae,** 36) **Papayaceae** und 37) **Moringaceae** fanden derselbe Autor sowie Jadin dieselben zwei Substanzen. Ein Myrosin ohne Sinigrin fand Bokorny auch in anderen Familien, z. B. bei den Violaceen und einzelnen Papilionaceen.

Nachw. Nachdem man durch fraktionierte Destillation das Senföl einigermassen gereinigt und durch den Geruch als solches erkannt hat, versetzt man es mit alkoholischem Ammoniak, wobei unter Verschwinden des Geruches beider Substanzen folgende Umsetzung vor sich geht:

$$\underset{\text{Senföl}}{CSNC_3H_5} + \underset{\text{Ammoniak}}{NH_3} = \underset{\text{Thiosinamin.}}{CS\begin{cases}NH_2\\NHC_3H_5\end{cases}}$$

Dieses Thiosinamin kann auch als Allylsulfoharnstoff bezeichnet werden. Es macht am Menschen bei innerlicher Darreichung Kopfschmerz, Schwindel, Uebelkeit, Erbrechen, Durchfall. Subkutan wird es, um feste Narben wieder geschmeidig und dehnbar zu machen, eingespritzt, verursacht nach Lexer aber dabei oft Schmerzen und Geschwüre. Eine in Wasser besser lösliche Verbindung des Thiosinamins mit Natriumsalicylat kommt zu gleichem Zweck als Fibrolysin in den Handel. — Lange, welcher noch andere Sulfoharnstoffe geprüft hat, fand auch bei diesen keine lokale Entzündung, wohl aber nach der Resorption Lähmungen; die doppelt substituierten machen dagegen Zwangsbewegungen und Krämpfe. Das Thiosinamin lässt sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol oder Aether reinigen und nach bekannten Methoden quantitativ weiter prüfen. Zum Nachw. kleiner Mengen von Senföl kann man nach Ter Meulen die Eigenschaft desselben, die Entwickelung von Saccharomyces Mycoderma im Bier zu verhindern, benutzen, denn dieser Pilz stirbt bei Anwesenheit von Senföl rasch ab. Auch das Sauerwerden der Milch wird durch Senföl aufgehoben. Auch die Oxydation des Senföls in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat und die Bestimmung der gebildeten Schwefelsäure ermöglicht sowohl qualitativ als quantitativ den Nachw. aller Senföle. Beim Abscheiden von Senföl aus Organbrei kann das Ergebnis unter Umständen negativ ausfallen, obwohl Senföl zugesetzt worden war; das Oel bildet nämlich beim innigen Mischen mit vielen Eiweisssubstanzen eine Verbindung, welche der Hitzekoagulation nicht mehr zugängig ist und welche schwer wieder zu zerlegen ist.

Lit. Reinh. Henze, Das äth. Senföl. Diss. Halle-S. 1878. — J. Erös, Hofmann-Schwalbe Jbt. 1879, Bd. **2**, p. 190. — O. Förster, Landw. Versuchsstat. Bd. **35**, 1888, p. 309. — H. Salkowski, Chem. Ber. Jg. **22**, 1889, p. 2137. — Schraetzer, Pringsheims Jb. Jg. **25**, 1893, p. 39. — Spatzier, ebenda p. 1. — L. Guignard, Compt. rend. **117**, 1893, Nr. 15, 18, 24. — A. Schlicht, Landw. Versuchsstat. Bd. **41**, 1893. — Lange, Ueber Schwefelharnstoffe. Diss. Rostock 1894. — L. Guignard, Journ. de Botan. 8, 1894, p. 67. — J. Bertram & H. Walbaum, Journ. f. prakt. Ch. Bd. **50**, 1894, p. 555. — M. Passon, Z. f. angew. Ch. Bd. **14**, 1896, p. 422. — Döllcken, Arch. 38, 1897, p. 321 (über Alkylderivate des Sulfoharnstoffs). — J. Gadamer, Arch. der Pharmazie Bd. **237**,

1899, p. 507; Chem. Ber. Jg. **32**, 1899, p. 2335. — G. Jörgensen, Landw. Versuchsstat. Bd. **52**, 1899, p. 269. — H. Ter Meulen, Rec. trav. chim. des Pays-Bas **19**, 1900, p. 37. — F. Jadin, Compt. rend. **130**, 1900, p. 733. — Th. Bokorny, Chem.-Ztg. 1900, p. 771. — B. Sjollema, Landw. Versuchsstat. Bd. **54**, 1900, p. 311. — Otto Carlau, Ein Beitrag zur Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte. Diss. Rostock 1903. — v. Tappeiner & Jodlbauer, Z. f. Biol. Bd. **45**, 1903, p. 223 u. 239 (Senföl spaltet Neutralfette). — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. **99**, 1903, p. 116 (Enzyme niederer Tiere spalten das Sinigrin nicht). — J. H. Kastle & Eloise Chesley Mc. Caw, Chem. Cbl. 1905, I, p. 1477 (Leberextrakt der Warmblüter wirkt spaltend auf Sinigrin). — E. Kolbe, D. m. W. 1904, p. 237. — Die rein chemische Lit. ist bei Gildemeister & Hoffmann zusammengetragen. — Lexer, D. m. W. 1905, Vereinsbeil. p. 161. — F. Mendel, Ther. Mh. 1905, p. 93. — Gg. Heyl, Apoth.-Ztg. 1905, Nr. 15, p. 135. — C. Hartwich & A. Vuillemin, Apoth.-Ztg. 1905, Nr. 18, p. 162.

2. Pflanzen mit anderen schwefelhaltigen reizenden äth. Oelen finden sich namentlich in der Familie der Liliaceae. Ich nenne 1) den Knoblauch, **Allium sativum L.**, 2) den Bärenlauch, **Allium ursinum L.**, 3) den Schnittlauch, **Allium Schoenoprasum L.**, 4) die Küchenzwiebel, **Allium Cepa L.** Im Knoblauchöl sollte nach einer vor 60 Jahren von Wertheim gemachten Analyse zufolge Allylsulfid $(C_3H_5)_2S$ enthalten sein. Nach Semmler findet sich jedoch von dieser Substanz keine Spur im Knoblauchöl, sondern statt dessen drei andere Stoffe. Erstens 6% eines Disulfides $C_6H_{12}S_2$, welches seiner Struktur nach $C_3H_5S . SC_3H_7$, d. h. Allylpropyldisulfid sein dürfte. Zweitens 60% eines Disulfides $C_6H_{10}S_2$ von der vermutlichen Struktur $C_3H_5S . SC_3H_5$, also Diallyldisulfid. Drittens ein Diallyltrisulfid $C_3H_5S . S . SC_3H_5$. Das in sämtlichen Teilen von Allium ursinum enthaltene Bärenlauchöl besteht nach Semmler hauptsächlich aus Vinylsulfid $(C_2H_3)_2S$. Der Hauptbestandteil des Zwiebelöles ist das Disulfid $C_6H_{12}S_2$; die Zwiebelschalen enthalten Quercetin. Nach Werenskiold wird das Sinigrin von Thlaspi arvense durch ein in der Pflanze vorhandenes Enzym unter Knoblauchölbildung zerlegt. Diese Angabe machte der genannte Autor zu einer Zeit, wo Semmlers Arbeiten bereits allgemein bekannt waren. Aus der Zeit vor Semmler stammt ebenfalls eine Angabe, dass sich aus Thlaspi Knoblauchöl entwickeln lässt; diese Angabe war jedoch durch Semmlers Arbeiten in Frage gestellt worden. Nach Dragendorff entsteht das Zwiebelöl erst sekundär durch Spaltung eines präformierten Zwiebelglykosides unter Einwirkung eines spaltenden Enzymes. Anhangsweise mögen hier gleich die andern schwefelhaltigen Stoffe, welche in äth. Oelen vorkommen, mit genannt werden, obwohl ihre Reizwirkungen gering sind. Im Oel des unten noch zu besprechenden schwarzen Senfs findet sich eine kleine Menge von Schwefelkohlenstoff. Im Vorlauf des amerikanischen Pfefferminzöles wurde Dimethylsulfid $(CH_3)_2S$ gefunden. Das Oel aus dem Milchsafte der Stinkasantpflanzen, 5) **Ferula Asa foetida Hope** s. **F. persica Willd.**, 6) **Ferula Narthex Boiss.**, 7) **Ferula Scorodosma Benth. & Trin.** etc. enthält neben Spuren von Vanillin die drei Disulfide $C_7H_{14}S_2$, $C_{11}H_{20}S_2$ und $C_{10}H_{18}S_2$ sowie Pinen und eine Substanz von der Formel $(C_{10}H_{16}O)_2$. Die Wirkung des Asantöles besteht in Herabsetzung der Erregbarkeit des Centralnervensystems. Knoblauch dagegen erregte bei 40 Kindern in einem von Pascault beschriebenen Falle eine Art von Tollwut.

Lit. Semmler, Liebigs Ann. Bd. **241**, 1887, p. 90 (Bärenlauchöl). — Pascault, siehe bei Fröhner p. 333. — Semmler, Chem. Ber. Jg. **23**, 1890, p. 3530 u. Jg. **24**, 1891, p. 78; Arch. der Pharmazie Bd. **229**, 1891, p. 1 (Asaöl); ebenda Bd. **230**, 1892, p. 434 (Knoblauchöl, Zwiebelöl). — F. Werenskiold, Chem.-Ztg. 1895, Nr. 55, p. 1273.

3. Der Pfefferstrauch, **Piper nigrum L.** (Piperaceae), liefert uns in seinen unreifen Früchten den schwarzen Pfeffer und in seinen reifen, von der äussersten Schicht befreiten, den weissen Pfeffer. Der Pfeffer ist eins der stärksten reizenden Gewürze, dessen Staub Nase und Augen entzündet. In Form der sogen. asiatischen Pillen wird er auch arzneilich als Zusatz zu Arsenik verordnet. Die Bestandteile des schwarzen Pfeffers sind das äth. Pfefferöl, das Alkaloid Piperin und das chemisch ungenügend untersuchte Harz Chavicin. Während beim Senf das die Giftwirkung bedingende einzig und allein das äth. Oel ist, ist nach den Versuchen meines Schülers Carlau und entgegen der bisherigen Anschauung beim Pfeffer das äth. Pfefferöl an der resorptiven Giftwirkung wenig beteiligt, während es als Genussmittel wesentlich mit in Betracht kommt und nach Cadéac & Meunier innerlich genommen heftigen Durchfall veranlassen kann. Die lokal reizende und entzündungerregende Wirkung des Gemisches der Pfeffersubstanzen erstreckt sich auf alle damit direkt in Berührung kommenden Teile des Magendarmkanals und äussert sich in Brennen, Speichelfluss, Stomatitis, Erbrechen, heftigen Leibschmerzen, Durchfall. War Staub davon eingeatmet, so kann Schnupfen, Pharyngitis, Laryngitis, Bronchitis, ja Bronchopneumonie die Folge sein. Auf der äusseren Haut entsteht Jucken, Brennen, Rötung, Dermatitis. Nach (von Fröhner citierten) Versuchen von Gerlach vertragen junge Schweine 8 Tage hinter einander tägliche Dosen von 1—4 g feines Pfefferpulver ohne Schaden. Bei drei jungen Schweinen, welche je einen Esslöffel Pfefferpulver erhalten hatten, trat nach Eversbach schwere Magendarmentzündung ein und zwei derselben starben. Die Sektion ergiebt in solchen Fällen Gastroenteritis und Leberdegeneration. Ob ölhaltiger oder entölter Pfeffer verfüttert wird, ist für das Zustandekommen der resorptiven Veränderungen und des Todes ohne erheblichen Einfluss. Wird auch noch Piperin und Chavicin entfernt, so wird das Pfefferpulver völlig ungiftig. Da nun Fütterung des Chavicins für sich allein ohne rechte Wirkung war, muss der Hauptanteil der Giftwirkung auf das Piperin bezogen werden, welches zu 6—7% im Samen vorhanden ist. Es spaltet sich unter Einwirkung heisser Kalilauge nach der Formel

$$\underset{\text{Piperin}}{C_{17}H_{19}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Piperinsäure}}{C_{12}H_{10}O_4} + \underset{\text{Piperidin}}{C_5H_{10}NH}$$

in Piperidin und piperinsaures Kalium, die beide noch einen scharfen Geschmack besitzen. Im Pfeffer will Johnstone Piperidin nachgewiesen haben; Kayser konnte es nicht darin finden. Im Organismus geht eine Zerlegung des Piperins in Piperidin nicht vor sich. Piperidin ist Hexahydropyridin $CH_2{<}{}^{CH_2 . CH_2}_{CH_2 . CH_2}{>}NH$; es ist eine der Muttersubstanzen vieler Solanum- und Kokaalkaloide. Koniin ist die rechtsdrehende Modifikation des Propylpiperidins $C_5H_9(C_3H_7)NH$. Auch Eukain und Euphthalmin sind Piperidinderivate. Die Piperinsäure ist mit der aus Sinapin abspaltbaren Sinapinsäure verwandt und kann als

Derivat der S. 142 besprochenen Protokatechusäure angesehen werden. Sie wirkt erst central reizend, dann lähmend. Auch das Herz von Fröschen wird gelähmt. Piperidin wirkt lokal reizend und in grossen Dosen bei Tieren erst central reizend, dann lähmend. Bei Fröschen wirkt es auch als Blutgift. Menschen können jedoch pro Tag bis 1,5 g des weinsauren Salzes (als Lösungsmittel der Harnsäure) ohne Schaden nehmen. Auf Veranlassung von Buchheim nahm J. C. Neumann in Dorpat (1860) 2,5 g Piperin ein. Es erfolgte zunächst unangenehmes Brennen und Prickeln an den Wangen und in den Augen, an den Handtellern und Fusssohlen. Die Herzthätigkeit blieb normal. Nach einigen Stunden waren die Erscheinungen verschwunden. R. Buchheim schloss daraus, dass das Piperin, wie es die sensibeln Nervenenden der Applikationsstelle reizt, so auch die sensibeln Nervenenden an anderen Körperstellen erregt. Nach Schoenderost bewirken Dosen von über 1 g beim Menschen Pfeffergeschmack, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz. Bei Hunden soll es eine Verkleinerung der Milz und bei Hunden und Menschen eine Herabsetzung der Körpertemperatur um 0,4—0,6° C. bedingen. Goldschmitt fand 1,0 Piperidin bei sich und bei Kaninchen noch wirkungslos. Therapeutisch hat man das Mittel als Ersatz des Chinins seit 1823 in Dosen von 0,5—1 g angewandt und anfangs sehr gelobt, aber dann beiseite gelegt. Auch die Anwendung des schwarzen Pfeffers bei Wechselfieber gilt mit Recht als veraltet. Das Piperidin lähmt nach Kronecker und Fliess ebenfalls die peripheren Enden der sensibeln Nerven (1882). Nach Carlau wirkt das Piperin bei Verfütterung grosser Dosen an Vögel erheblich giftig, macht aber keine Magendarmentzündung. Es tötet unter Lähmungserscheinungen. Das Chavicin schmeckt noch schärfer als das Piperin; beim Zerkochen mit weingeistiger Kalilauge liefert es nach Buchheim Piperidin und Chavicinsäure.

Lit. J. C. Neumann, Ueber den vorzugsweise wirksamen Bestandteil des schwarzen Pfeffers. Diss. Dorpat 1860. — R. Buchheim, Virch. Arch. Bd. **56**, 1872, p. 9; Arch. exp. P. Bd. **5**, 1876, p. 463. — Schoenderost, Zur Wirkung des Piperins. Diss. Greifswald 1875. — F. Goldschmitt, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Piperins und seiner Komponenten. Diss. Würzburg 1884. — Fliess, Arch. An. u. Phys. Jg. 1883, p. 190 (Piperidin soll die Enden der sensibeln Nerven lähmen). — Russenius, Lokale Anästhesie bei Tieren, erzeugt durch subkutane Injektion. Diss. Berlin 1888. — Gürber, Arch. An. u. Phys. Jg. 1890, p. 401 (Wirkung des Piperidins auf Froschblutkörperchen). — van Ackeren, über dasselbe. Diss. Würzburg 1894. — Cadéac & Meunier, Province méd. 1892, Nr. 26; Inn. Cbl. 1893, p. 181. — Thielemann, Beiträge zur Piperidinwirkung. Diss. Marburg 1896. — Weigle, Chem.-Ztg. 1893, p. 1365. — N. Feldhuhn, Die Wirkung reizender Diät auf Albuminurie. Diss. Petersburg 1890 (russisch). — Fröhner, p. 269. — O. Carlau, Schimmels Halbjahrsbericht 1904, Ostern. — R. Kayser, Z. f. öff. Ch. 1904, Nr. 8.

4. Zwei pfefferartig schmeckende Arzneidrogen, die spanische Mauerkrautwurzel, Radix Pyrethri (daraus korrumpiert die deutsche Bezeichnung „Bertram") von **Anacyclus Pyrethrum DC.** und die Parakresse, Herba Spilanthis, von **Spilanthes oleracea Jaqu.**, beide zu den Compositae gehörig, sind zuerst von Buchheim auf ihre Wirkung untersucht worden. Das Wirksame von beiden soll erstens ein Alkaloid, Pyrethrin genannt, sein, welches chemisch und pharmakologisch dem Piperin sehr nahe steht. Nach Thompson soll es Harzcharakter haben und namentlich in den Rindenteilen der

Droge vorhanden sein; im Munde soll es Jucken, Rötung und Blasenbildung veranlassen können. Schneegans hat es zuerst chemisch rein in weissen Krystallen gewonnen. Es bildet Nadeln, die bei 46° schmelzen, schmeckt äusserst brennend und löst sich in Alkohol, Aceton, Aether, Benzol, Eisessig, Chloroform und Schwefelkohlenstoff. Bei der Spaltung soll es nach Buchheim Piperidin und eine Säure liefern. Zweitens ist in der Droge auch ein äth. Oel von speicheltreibender Wirkung vorhanden. Ich schliesse weiter zwei einheimische Vertreter der Familie der Polygonaceae an, welche durch pfefferartigen Geschmack ausgezeichnet sind. Von **Polygonum Persicaria L.**, dem pfirsichblättrigen Knöterich ist den Veterinären bekannt, dass er bei Schweinen Gastroënteritis verursacht. Ebenso soll der Wasserpfeffer, **Polygonum Hydropiper L.**, von diesen Tieren nicht vertragen werden, sondern Reizung des Magendarmkanals und Hämaturie veranlassen. Weiteres ist mir nicht bekannt.

Lit. Buchheim, Arch. exp. P. Bd. 5, 1876, p. 455. — C. J. S. Thompson, Pharm. Journ. and Trans. 17, 1887, p. 567. — Schneegans, Chem.-Ztg. 1896, Nr. 84, p. 846; Ap.-Ztg. 1896, Nr. 80, p. 755.

5. **Capsicum annuum L.**, spanischer Pfeffer, türkischer Pfeffer, Paprika, Beissbeere (Solanaceae) ist eine aus dem tropischen Amerika stammende Pflanze, deren Früchte als Gewürz und Arznei sehr verbreitet sind und neben einem von Felletar gefundenen koniinartigen aber noch sehr unbekannten Alkaloid eine lokal reizende N-freie Substanz enthalten, welche Buchheim und Högyes Capsicol, Thresh Capsaicin und Strohmer Capsicin nennt. Dieselbe ist kampferartig, flüchtig und veranlasst auf der Haut Rötung, Brennen und Pustelausschläge und innerlich bei zu reichlicher Verwendung Gastroënteritis, Zittern, Schüttelfröste, Somnolenz. Högyes konnte übrigens an Tieren durch Capsicin keine anatomischen Veränderungen hervorrufen, während dies am Menschen gelingt. Tödlicher Ausgang wurde nur einmal beobachtet, chronische Verg. durch häufigen Genuss des Gewürzes aber oft, sich äussernd in Appetitlosigkeit und chron. Magendarmkatarrh. Ob der span. Pfeffer oder eins der vorstehenden Gewürze im stande ist, bei langdauerndem Gebrauche Cirrhosis hepatis et renum zu bewirken, ist nicht sicher, aber schon mehrfach vermutungsweise ausgesprochen worden. Viele andere Arten von Capsicum werden analog dem spanischen Pfeffer verwendet. Ich nenne wenigstens noch den Guineapfeffer, **Capsicum frutescenz L.** und den noch viel schärferen Cayennepfeffer, **Capsicum crassum Wild.** Ein von den Engländern in den Tropen in viel zu reichlichen Mengen verwendetes zusammengesetztes Gewürz, Currypowder, enthält stets spanischen Pfeffer oder Cayennepfeffer in reichlichen Mengen und hat schon viele Menschen magendarmkrank gemacht.

Lit. A. Högyes, Arch. exp. P. Bd. 9, 1878, p. 117 (mit älterer Lit.). — Tresh, Pharm. Journ. and Trans. 1876, p. 941. — Strohmer, Chem. Cbl. Jg. 15, 1884, p. 577. — Th. Pabst, Arch. der Pharmazie Bd. 230, 1892, p. 108. — Mörbitz, Pharm. Ztschr. f. Russland 1897, Nr. 20—26. — Realenc. d. Pharmazie Bd. 3, 1904, p. 345—346.

6. Andere reizende Gewürze. Als Caryophylli, Gewürznelken, verwenden wir die Blütenknospen der von den Molukken

stammenden, jetzt in den Tropen sehr verbreiteten **Eugenia caryophyllata Thunb.** s. **Caryophyllus aromaticus L.** (Myrtaceae). Die Gewürznelken enthalten, abgesehen von 4% fettem Oel, bis 18% äth. Nelkenöl, Oleum Caryophyllorum. In diesem finden sich 70 bis 85% des schon S. 130 erwähnten Eugenols, 2—3% Aceteugenol und das Sesquiterpen Caryophyllen, nach Dragendorff auch Furfurol. Ein Mann, welcher irrtümlich 30 g Nelkenöl einnahm, bekam sofort Brennen im Schlund und Magen und wurde bewusstlos. Die Cornealreflexe waren aufgehoben, die Atmung flach und aussetzend; es bestand Cyanose und kalter Schweiss. Nach 3 Stunden kehrte das Bewusstsein wieder und es erfolgte Genesung. Im Harn fand sich die Menge der gepaarten Schwefelsäuren vermehrt. Im alltäglichen Leben sieht man höchstens Reizung der ersten Wege durch Gewürznelken. Vom reinen Eugenol machen die Mundspezialisten häufig Gebrauch, da es noch bei grosser Verdünnung die Mundschleimhaut reizt. Auch als Stomachicum ist es seiner anregenden Wirkung auf Magen- und Darmschleimhaut verwendbar. Bis 3 g sollen vom Menschen vertragen werden, machen aber heftiges Brennen und nach der Resorption Polyurie. Grössere Dosen machen bei Hunden und Menschen Brechdurchfall und Somnolenz. Subkutan appliziert macht das Eugenol sterile Eiterung. Als Nelkenpfeffer, Neue-Würze oder Piment bezeichnet man die vor der Reife eingesammelten, von den Stielen gestreiften Beeren von **Pimenta officinalis Lindl.** (Myrtaceae) aus Mexiko, Centralamerika und Westindien. Nachdem die alten Mexikaner sie neben der Vanille schon seit undenklichen Zeiten zum Würzen der Schokolade benutzt hatten, wurden sie 1640 in England eingeführt und von da aus langsam durch Europa verbreitet. Sie enthalten bis 4% äth. Oel, dessen Wirksamkeit zum Teil auf Eugenol beruht. Nach Dragendorff ist auch ein Alkaloid vorhanden, über dessen Wirkung wir nichts wissen. Die Droge reizt die Verdauungsorgane und befördert den Stuhl. Die Pflanze existiert in fünf Varietäten. Auch Blätter und Rinde sind gewürzig und werden verwendet. Die dieser Pflanze nahestehende **Pimenta acris Lindl.** in Venezuela und Westindien enthält in dem als Bayöl bezeichneten und oft gefälschten Oele der Blätter sowie auch im Fruchtöle ebenfalls Eugenol und verwandte Substanzen. — Als Safran, Stigmata Croci, bezeichnen wir die Narben des **Crocus sativus L.** (Iridaceae), welche seit uralter Zeit als Gewürz und als Farbstoff sowie auch als Arzneimittel und als Abortivum dienen. Man unterscheidet französischen, spanischen und österreichischen Safran. Chemisch lässt sich ein Farbstoff Polychroit oder Crocin, ein glykosidischer Bitterstoff Pikrocrocin, ein aus Terpen bestehendes, zum Teil im Bitterstoff an Zucker gebundenes und zum Teil frei vorhandenes äth. Oel, ein Zucker Crocose etc. im Safran nachweisen. Da über die Wirkung dieser Stoffe im einzelnen nichts bekannt ist, so können wir nur über die Gesamtheit derselben hier reden. In ungeheurer Verdünnung färbt der Safran noch Kuchen safrangelb und giebt ihm einen charakteristischen Geruch und bitteren Geschmack. Etwas grössere Dosen wirken auf Mund-, Magen- und Darmschleimhaut reizend. Die Crocustinktur hat als Emmenagogum und Abortivum früher vielfach Verwendung gefunden. In der That wirken grosse Safrandosen nach geschehener Resorption auf den hochschwangeren

Uterus wehenerregend, gleichzeitig aber treten Bewusstlosigkeit und Krämpfe auf. In einem von Corvey beschriebenen Falle trat sogar der Tod ein. Die Sektion ergab Blutaustritte im Magen und Darm sowie leichte Nierenentzündung. Für die gerichtliche Untersuchung ist von Wichtigkeit, dass der Safranfarbstoff in Aether kaum löslich ist, in Alkohol aber wohl, und dass er wie das Carotin mit konz. Schwefelsäure sich indigblau färbt. Da er wie das Safranbitter glykosidisch ist, so lässt er sich zerlegen. Während die Zerlegung des Safranbitters Crocose und Safranterpen liefert, entsteht hier d-Glukose und Crocetin. Mit Crocin darf weder das Crocein noch das Safransurrogat verwechselt werden. Diese beiden Bezeichnungen kommen künstlichen Farbstoffen zu; Crocein bezeichnet mehrere rote oder rotbraune Azofarbstoffe, und Safransurrogat ist gelbes Dinitrokresol. Letzteres wurde in Dorpat irrtümlich einem Dienstmädchen verabfolgt, die es statt Crocus zu abortiven Zwecken einnahm und unter Methämoglobinbildung starb, aber ohne abortiert zu haben. Eine weitere, im Examen nicht selten vorgekommene, Verwechslung knüpft sich an die Aehnlichkeit der Worte Safran und Safrol. — Das schon S. 131 als Allylbrenzkatechinmethylenäther erwähnte Safrol ist der Hauptbestandteil des äth. Oeles aus Lignum Radicis und Cortex Radicis Sassafras von **Sassafras officinale Nees** (Lauraceae). Bei den Eingeborenen Nordamerikas, wo die genannte Pflanze heimisch ist, war die frische Wurzelrinde von alters her ein beliebtes Gewürz, welches gekaut wurde und zur Aromatisierung von Getränken diente. Diese Anwendung verdankt die Droge dem Gehalte an Safrol. So erklärt es sich, dass man in den Staaten der Union in der That Seifen und Getränke jetzt mit reinem Safrol parfümiert. Dies ist aber nicht unbedenklich, denn nach Heffter und anderen wirkt Safrol auf alle Tiere und auf den Menschen recht giftig, selbst wenn die Dose klein und die Verdünnung erheblich ist. Die Allgemeinerscheinungen bestehen bei Tieren in Zittern, Narkose und centraler Lähmung; beim Menschen wurden nach einem Theelöffel des Oeles Erbrechen, Krämpfe, Hallucinationen, Bewusstlosigkeit, Kollaps und bei Schwangeren Abort beobachtet. Falls der Tod nicht ganz akut eintritt, kann es zu schweren anatomischen Veränderungen degenerativer und fettiger Natur kommen, namentlich in Leber, Niere und Herzfleisch. Im Harn erscheint das Safrol, dessen Formel

$$C_6H_3{<}^{O}_{O}{>}CH_2(CH_2 . CH:CH_2)$$

lautet, zum Teil als Piperonylsäure, indem daraus durch Oxydation

$$C_6H_3{<}^{O}_{O}{>}CH_2 . COOH$$

wird. Ein anderer Teil der Substanz wird durch die Exspirationsluft unverändert ausgeschieden. Dass das dem Safrol nahe verwandte Piperonal auffallenderweise ungiftig ist, wurde schon S. 143 besprochen. Das ebenfalls nahe verwandte

$$C_6H_3{<}^{O}_{O}{>}CH_2 . (CH:CH . CH_3)$$

d. h. der Propenylbrenzkatechinmethylenäther, wird als Isosafrol bezeichnet. Ganz analog ist der Uebergang von Myristicin in Isomyristicin (vergl. S. 257). Das Isosafrol wirkt nach Heffter dem Safrol analog, macht aber keine schweren Degenerationen. — Das

schon S. 135 erwähnte Anethol findet sich im äth. Oele der Fructus Anisi von **Pimpinella Anisum L.** und der Fructus Foeniculi von **Foeniculum vulgare Mill.** s. Anethum Foeniculum L., die beide zu den Umbelliferae gehören, sowie auch im Oel der Fructus Anisi stellati von **Illicium verum Hook.** und der damit bisweilen verwechselten Früchte von **Illicium religiosum Sieb. & Zucc.,** welche zu den Magnoliaceae gehören. Im Illiciumöl finden sich neben Anethol auch noch Safrol, Eugenol und andere Stoffe. In den vom Oel befreiten Samen von Ill. religiosum findet sich ferner ein dem Pikrotoxin analog wirkender Bitterstoff, das Sikimin, von welchem bei den Krampfgiften nochmals die Rede sein wird. Ueber die Wirkung des Anethol ist S. 135 bereits das Nötige gesagt. Uebertriebene Benutzung von Anisgewürz würde zu Anetholvergiftung führen. Mit dem Anethol $C_6H_4(OCH_3)C_3H_5$ darf nicht das Derivat Anisol $C_6H_5(OCH_3)$ verwechselt werden, welches sich übrigens auch z. B. bei der Destillation der S. 141 erwähnten Anissäure mit Kalk bildet. Das Jodoanisol $C_6H_4(JO_2)OCH_3$ kommt mit gleichen Mengen von phosphorsaurem Kalk gemischt als Isoform in den Handel und ist das jetzt beliebteste Antisepticum der Chirurgen. Bei direktem Kontakt mit lebendem Gewebe seröser Höhlen wird es nach Röhmann energisch resorbiert und zu C_6H_4JOH reduziert; es erscheint daher im Harn nach dem genannten Autor als Jodphenolschwefelsäure. Falls die Mengen zu gross genommen sind, kann es nach den Untersuchungen meines Institutes z. B. in der Leber Nekrosen fast in jedem Leberläppchen veranlassen. Bei direktem Kontakt wirkt es in gewisser Konzentration auch auf das Blut schädigend, indem zunächst Methämoglobin und sodann Jodkathämoglobin gebildet wird (Takayama).

Lit. Gewürznelken. De Regibus, Malys Jbt. Jg. **16**, 1886, p. 81. — Giacosa, ebenda p. 81. — O. Kühling, Ueber Stoffwechselprodukte aromatischer Körper. Diss. Berlin 1887; Malys Jbt. **18**, 1888, p. 115. — Pfeiffer, Virch. Jbt. 1894, I, p. 422. — Winternitz, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 77.

Safran. Historisches u. Chemisches bei Gildemeister & Hoffmann. — Herm. Corvey, Ueber die Giftigkeit des Safrans. Diss. Leipzig 1895. — Realenc. der Pharmazie Bd. **4**, 1905, p. 169.

Safrol. Heffter, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 342 (mit weiterer Lit.).

Anethol. Kühling, siehe oben. — Giacosa, siehe oben. — Winternitz, siehe oben. — E. Varenne, J. Roussel & L. Godefroy, Compt. rend. **137**, 1904, p. 1294; Chem. Cbl. 1904, I, p. 599 (die Giftigkeit des Anethols wird bestritten). — Bernh. Heile, Exp. Prüfung neuer Antiseptika mit bes. Berücksichtigung des Parajodoanisols. Sammlung klin. Vorträge 1905. — Takayama, noch unveröffentlicht.

5. Pflanzen mit drastischen Stoffen.

Die in der nachstehenden Gruppe vereinigten Stoffe reizen die Schleimhaut des Darmes und können selbst Darmentzündung hervorrufen. Einige reizen gleichzeitig Mund und Magen, ja selbst die äussere Haut. Bei Hochschwangeren kann Uterusbewegung eintreten.

1. Als Prototyp der Drastika mit lokaler Reizwirkung kann die sogen. Krotonolsäure aus dem fetten Oel der Samen von **Croton Tiglium L.** (Euphorbiaceae) gelten. Dieses Oel, Oleum Crotonis, ist seit langer Zeit in den meisten Ländern offizinell und dient äusser-

lich als Hautreizmittel und innerlich als starkes Abführmittel, obwohl es nur in Dosen von 1 Tropfen gegeben wird. Die Krotonolsäure findet sich in den ganz frischen Krotonsamen als Glycerid. Ehe jedoch die Samen aus ihrer Heimat Malabar, Amboina, Ceylon zu uns kommen, hat ein in den Samen ebenfalls enthaltenes fettspaltendes Ferment, Krotonlipase, auf die Glyceride spaltend zu wirken angefangen, und darum reagiert das Krotonöl gleich nach der Pressung ausnahmslos sauer. In diesem Zustande ist es in Alkohol meist relativ gut löslich, wenn auch nicht so gut wie das Ricinusöl. Die Abscheidung des wirksamen Prinzipes aus dem Oel hat zuerst Buchheim versucht und dafür den Namen Krotonolsäure, welcher mit Krotonsäure nicht verwechselt werden darf, eingeführt. Ich habe mit meinen Schülern v. Hirschheydt und Siegel die Isolierungsversuche fortgesetzt und das nach unserer Angabe gewonnene Präparat durch die Firma Merck in den Handel bringen lassen. Nach Siegel handelt es sich um eine Säure aus der Reihe der Ricinolsäure von der Formel $C_{10}H_{18}O_3$, der im Oel ausser unwirksamen Fetten und Fettsäuren Spuren einer bei höherer Temperatur flüchtigen ebenfalls enorm reizenden Substanz beigemischt sein können. Die Dämpfe derselben machten sowohl in meinem Institute als bei E. Merck mehrere Menschen sehr krank. Die Erscheinungen bestanden in Augenentzündung und Schwellung des Gesichtes. Dunstan & Miss Boole wollen unsere wirksame Säure in Oelsäure und ein neutrales Krotonharz von der Formel $C_{18}H_{18}O_4$ zerlegt haben, welches ein Lakton oder ein Anhydrid sein soll. Jedenfalls kann ich soviel behaupten, dass die nach unserer Vorschrift dargestellte Säure eine ungemein starke lokale Reizung für die äussere Haut und für alle Schleimhäute hat. Von ihr ganz unabhängig ist eine andere Giftsubstanz, das Krotin, welches sich in den Presskuchen der Krotonsamen befindet, und das ich durch Elfstrand habe eingehend untersuchen lassen. Da es in die Gruppe der Blutgifte gehört, werden wir es erst später genauer zu besprechen haben.

Stat. Eine Aufzählung der von 1813—1889 vorgekommenen Vergiftungen habe ich durch v. Hirschheydt geben lassen. Sie umfasst 11 Fälle, von denen 2 letal verliefen.

Wirk. Während es bei innerlicher Darreichung auch nach dem Krotonolsäureglycerid zu typischer Vergiftung kommt, indem im Darmkanale unter der Einwirkung des Pankreassaftes die Krotonolsäure frei gemacht, resp. später in das ebenfalls wirksame krotonolsaure Natrium umgewandelt wird, wird auf der Haut und im subkutanen Bindegewebe das Triglycerid nicht sofort zerlegt, sondern verhält sich indifferenter. Die Krotonolsäure und ihre Salze veranlassen dagegen an jeder Stelle sehr rasch die heftigste Irritation. Da nun im käuflichen Krotonöl, sowie in den Samen (Grana Tiglii s. Cataputiae minores) bald viel, bald wenig, durch das Enzym in Freiheit gesetzte Krotonolsäure vorhanden ist, so ist leicht verständlich, warum sowohl Oel als Samen in verschiedenen Fällen verschieden stark gewirkt haben. Ueber die Wirkung des Krotonöls aufs subkutane Gewebe liegen Versuche von Cohnheim, Councilman, Gussenbauer, Ogston, Strauss, Klemperer, Scheuerlen, Brewing, Kranzfeld, Biondi, Grawitz & de Bary, Steinhaus, Passet, Ruijs, Knapp, Samuel,

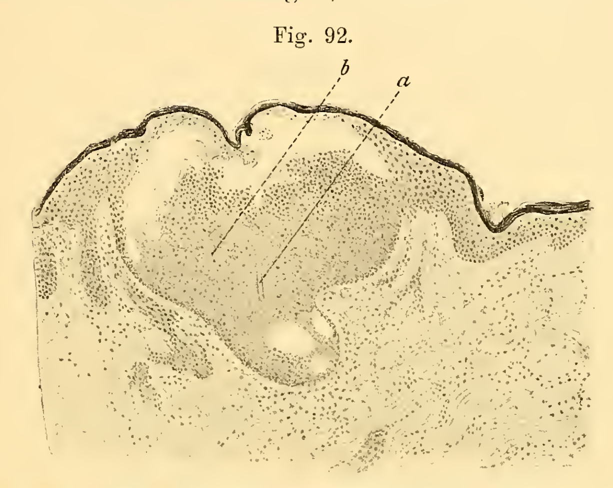
Pagenstecher, Leber etc. vor; mit relativ reiner Krotonolsäure haben zuerst Hirschheydt & Siegel experimentiert. Dass sich demgemäss die von den einzelnen Autoren erlangten Ergebnisse nicht decken, ist leicht erklärlich. Bei kritischer Durchsicht des gesamten vorhandenen, sehr umfangreichen Versuchsmateriales ergiebt sich, dass die Krotonolsäure in freier Form oder als wasserlösliches Salz schon bei ungeheurer Verdünnung in der vorderen Augenkammer und namentlich im Unterhautbindegewebe Irritation der Gefässwandungen und davon abhängig serös fibrinöse Exsudation veranlasst. Bei etwas grösserer Dose kommt es entweder zur echten Eiterung oder zur lokalen Gewerbenekrose mit sekundärer eiteriger Demarkation. Auf der äusseren Haut veranlasst unsere Säure, in Salbenform eingerieben, Rötung, Schwellung, Bildung von Papeln und von Pusteln, welche heftig jucken. Samuel sah eine Art Gewöhnung eintreten. Analog nur intensiver wird wohl auch die Einwirkung auf die Schleimhaut der ersten Wege sein; der Ausgang ist dabei aber nicht Pustel-, sondern Geschwürbildung. Auf der Zunge erregen schon Bruchteile eines Milligrammes stundenlang anhaltendes Brennen.

Eine **let. Dos.** lässt sich für diese beiden Präparate daher gar nicht angeben, während sie bei der freien reinen Krotonolsäure für den Menschen wohl weniger als ein Gramm betragen dürfte.

Sympt. Bei Einreibung auf die intakte Haut die verschiedensten Formen der Dermatitis; bei Einreibung in die durch den Baunscheidtschen Lebenswecker verwundete oder sonstwie defekte Haut kann es dagegen zu weit um sich greifenden Phlegmonen, sowie zur Resorption der Säure und Darmentzündung kommen. Die ersten genaueren mikroskopischen Untersuchungen über die Wirkung des Krotonöles auf die menschliche Haut verdanken wir Kulisch, der an sich selbst experimentierte. Dmochowski & Janowski prüften die Frage, ob die Krotoneiterung bakterieller Natur ist oder nicht. Bei Einspritzung des Krotonöls in 1—8%iger Olivenöllösung unter die Haut des Hundes erzielten sie viele Male eine Art Eiterung ohne Mikroben, d. h. eine seröse Entzündung mit rundzelliger Infiltration des Subkutangewebes. Bei grösserer Konzentration des Giftes wurde sie hämorrhagisch und nekrotisch. Bei Kaninchen gelang es ebenfalls, sterile Eiterung zu erregen, jedoch entwickelte sich dieselbe erst nach 14 Tagen. Bei den Versuchen von Kulisch mit Einreibung konnten natürlich Mikroben nicht ganz ausgeschlossen werden; deshalb war eine Wiederholung der Versuche wünschenswert. Frédéric, welcher diese Wiederholung ausführte, fand, dass die Krotonöldermatitis durch Vorwiegen von follikulärer Pustulosis charakterisiert ist, so dass das Ganze mit Impetigo grosse Aehnlichkeit bekommt. In der Umgebung fand Frédéric sowohl bei Kroton- als bei Kantharidinentzündung den Unnaschen Status spongioides, d. h. ein seröses Oedem. Im Inhalt der Krotonpusteln fand er auch Riesenzellen. Hautveränderungen nach innerlicher Darreichung von Krotonöl kommen auch vor. So sah Urquhart nach Einnehmen von 2 Tropfen des Oeles ein scharlachähnliches Exanthem auftreten, welches sich über Brust und Nacken ausbreitete und teilweise einen papulösen Charakter hatte. Bei Einreibung des Krotonöles ins Auge sah Webster Brennen, Rötung,

Thränenfluss, starke Schmerzen, beträchtliche Desquamation der Kornea und Photophobie eintreten. Bei innerlicher Darreichung tritt Brennen und Kratzen in Mund und Schlund, Speichelfluss, Nausea, Erbrechen, Leibschmerz, Kollern, Durchfall, ja Krotondysenterie ein. In einem von H. Schulz beschriebenen, einen Studenten betreffenden Falle kam es nach dem vierten Teile eines alten und daher wohl sehr ranzigen Samens zu 9—10 Darmentleerungen, während in Persien 2—3 ganze

Fig. 92.



Pustulosis follicularis der Menschenhaut nach Krotonöl (Kulisch).
a Haar; b eiteriger Inhalt der Pustel.

Samenkörner (wohl aber frische) als Laxans allgemein üblich sind. Bei grösseren Dosen der Samen hat man blutige Entleerungen, Kälte der Haut, Kollaps, Cyanose, Kleinheit und Beschleunigung des Pulses, Ausbruch von kaltem Schweiss, Delirien, Erstickungsanfälle und Tod eintreten sehen. Der Tod erfolgt in den ersten 12 Stunden. Bei Ausgang in Genesung kann Empfindlichkeit des Magendarmkanals lange Zeit zurückbleiben; die Haut des Mundes und der Zunge kann desquamieren.

Dos. let. Hunde sterben nach 8—16 Samen binnen einiger Stunden, Pferde nach 30 Samen binnen 2—3 Tagen.

Sekt. Bei äusserlicher Vergiftung wird man Dermatitis oder wenigstens die Reste lokaler Entzündung nachweisen können. Das subkutane Gewebe kann blutig-serös durchtränkt sein. Bei innerlicher Vergiftung durch Samen oder Oel findet man Schwellung, Rötung und Entzündung des Mundes und Schlundes, Gastritis und Enteritis, oft mit Blutaustritten und Geschwürbildung verbunden. Bei Einspritzung sehr verdünnter, alkoholisch wässeriger Lösungen von Krotonolsäure oder rein wässerigen Lösungen von krotonolsaurem Natron ins Blut treten multiple Hämorrhagien auf, da das Gift die Gefässwandungen schädigt.

Nachw. Man extrahiert die Intestina wiederholt mit Alkohol, filtriert, verdunstet und nimmt den Rückstand in Chloroform auf. Die nach Verdunsten des Chloroforms zurückbleibende, allerdings mit indifferentem Fett verunreinigte Substanz bewirkt auf der Zunge Brennen und auf der Haut Jucken. Chemische Reaktionen fehlen.

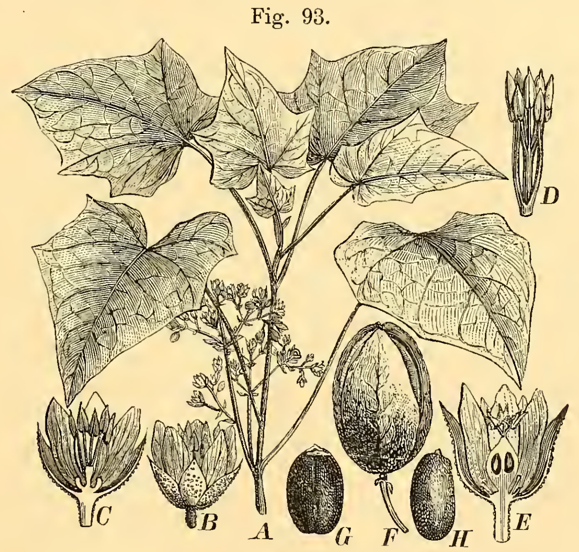
Lit. R. Buchheim, Arch. der Heilkunde Jg. **14**, p. 8 u. Virch. Arch. Bd. **12**, 1857, p. 1. — Krich, Experimenta quaedam pharmacologica de oleis Ricini, Crotonis et Euphorbiae Lathyridis. Diss. Dorpat 1857. — Schlippe, Annalen d. Chem. u. Pharm. Bd. **105**, p. 1. — E. Schraidt & Berendes, ibid. Bd. **191**, 1878, p. 94. — Senier, Pharmac. Journ. and Traus. [3] vol. **8**, 1878, p. 705 und vol. **13**, 1883, p. 446. — Kobert, Chem. Ztg. 1887, Nr. 28. — E. v. Hirschheydt, Dorp. Arb. Bd. **4**, 1890, p. 5. — Siegel, Ueber die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen. Diss. Dorpat 1893. — Kobert, Bulletin of Pharmacy 1893; Ap.-Ztg. 1893, p. 596. — H. Schulz, Ther. Monhfte. Jg. **3**, 1889, p. 89. — Dav. Webster, Med. Register 12. Jan. 1889. — Dunstan & Boole, Chemist and Druggist **47**, 1895, p. 22; Pharm. Journ. and Trans. 1895.

Ueber die entzündungserregende Wirkung im Speziellen sind folgende Arbeiten einzusehen: Cohnheim, Neue Untersuchungen über die Entzündung (Berlin 1873), p. 37. — Gussenbauer, Septhämie, Pyohämie und Pyosepthämie. Deutsche Chirurg. Vierte Lief. 1882. — K. Touton, Vergl. Untersuchungen über die Entwickelung der Blasen in der Epidermis. Diss. Freiburg (Tübingen) 1882. — Ogston, Journ. of anat. and phys. vol. **16**, 1882 u. **17**, 1883. — W. J. Councilman, Virch. Arch. Bd. **92**, 1883, p. 217 (vergl. auch ibid. Bd. **86**, p. 150 u. Bd. **90**, p. 549). — Strauss, Bull. de la soc. de biologie 1883, p. 851. — Klemperer, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **10**, 1885, Heft 1—2, p. 158. — Scheuerlen, Arch. f. klin. Chir. Bd. **32**, p. 500, 1885. — Passet, Unters. über die Aetiologie der eiterigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885. — Ruijs, D. m. W. 1885, Nr. 48, p. 825. — Knapp, New York med. Record 25. Dec. 1886. — Brewing, Exp. Prüfung der Bedeutung chem. Reizmittel für das Entstehen von Eiterung. Inaug.-Diss. Berlin 1886. — Kranzfeld, Zur Frage über die Aetiologie akuter Eiterungen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1886. Russisch. — Biondi, La Riforma medica 1886. — Grawitz & de Bary, Virch. Arch. Bd. **108**, 1887, p. 67 (vergl. auch ibid. Bd. **116**, p. 116) und D. m. W. 1889, Nr. 23 u. 35. — A. Fränkel, Wiener kl. W. 1888, Nr. 30—32. — Rosenbach & Pawlowski, Virch. Arch. Bd. **117**, 1889, p. 469. — S. Samuel, ibid. Bd. **127**, 1892. — Hirschheydt, l. c. — Steinhaus, Die Aetiologie der akuten Eiterungen. Leipzig 1889. — Th. Leber, Entst. d. Entzündung. Leipzig 1891, p. 316. — W. Janowski, Zieglers Beitr. Bd. **6**, 1889. — Kryński, Kronika lekarska 1889. — Dubler, Ein Beitrag zur Lehre von der Eiterung. Basel 1890. — Kronacher, Die Aetiologie und das Wesen der akuten eiterigen Entzündung. Jena 1890. — Christmas, Ann. de l'Inst. Pasteur 1888, Nr. 8. — Lemière, De la suppuration. Thèse de Paris 1891. — Ullmann, Beiträge zur Lehre von der Osteomyelitis acuta. Wien 1891. — Schtschegolew, Ueber die Ursachen der eiterigen Entzündung. Diss. St. Petersburg 1892 (russisch). — S. Samuel, Virch. Arch. Bd. **127**, 1892, p. 467. — G. Kulisch, Monh. f. prakt. Dermatol. Bd. **17**, 1893, p. 1. — W. Janowski, Zieglers Beitr. Bd. **15**, 1894. — Z. Dmochowski & W. Janowski, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 105. — Urquhart, Brit. med. Journ. 1900, I, march 17. — Jac. Frédéric, M. m. W. 1901, Nr. 38, p. 1486.

2. An Croton Tiglium schliessen sich naturgemäss einige andere Euphorbiaceen von stark reizender Wirkung an. Ich nenne zunächst **Jatropha Curcas L. s. Curcas purgans Endl.** in Indien, Südamerika und an der Westküste von Afrika. Alle Teile dieser Pflanze enthalten einen ätzend scharfen Milchsaft. Die Früchte, schwarze Brechnüsse oder grosse Pugirnüsse genannt, können nach alter Ueberlieferung (Simon Paullus) gegessen werden, wenn man „den Keimling und seine Umhüllung“ herausnehme. Soubeiran hat diese Anschauung zuerst bekämpft. Thatsache ist, dass der Genuss der ganzen Früchte, wie schon Piso konstatiert hat, schwere Vergiftung veranlasst. Schon 3 Stück machen nach Piso und nach Labat bisweilen heftigen Durchfall; bei grösseren Dosen kommt es zu Kollaps. Der Marquis Boufflers bekam nach 8—10 Stück Brechdurchfall. 1859 wurde in Dublin eine Massenvergiftung beobachtet, indem 139 Kinder, welche Curcassamen, die aus einem auf den Boden gefallenen und dadurch zerrissenen Sacke herausgefallen waren, genascht hatten, erkrankten. Russel berichtete

1864 über eine Massenvergiftung in Birmingham, bei der 33 Personen nach Genuss von je 4—50 Stück binnen 10 Minuten bis 2½ Stunden erkrankten. Brennen im Halse, Auftreibung des Unterleibes, Schwindel, Erbrechen, Durchfall, Schläfrigkeit, bei einzelnen Dysurie, bei einigen Mydriasis waren die beobachteten Krankheitserscheinungen. Alle Fälle gingen übrigens in Genesung aus. In meinem eigenen Institute ass unerlaubterweise ein Student am 31. März 1892 15—20 Samen, die enthülst auf meinem Tische standen, und die ihm sehr gut geschmeckt haben sollen. Nach etwa einer halben Stunde beim Nachhausegehen stellte sich Uebelkeit ein, welche zu Hause angelangt in heftiges Erbrechen ausartete, das sich 15mal in einer Stunde wiederholte, und zwar mit solcher Heftigkeit, dass der zuletzt erbrochene Schleim blutig war. Nach den ersten Brechanfällen stellten sich auch starke Durchfälle ein

Fig. 93.



Jatropha Curcas. A Blütenstand und Blätter. B—E Blüten und Teile derselben. F Frucht. G—H Samen.

ohne Schmerzen und nicht blutig. Die Brechen erregende Wirkung der Samen an und für sich, ferner Auswaschen des Magens mit Wasser schafften Linderung. Patient fühlte sich aber wie an allen Teilen zerschlagen; auch am anderen Tage war noch ein unangenehmes Gefühl, ähnlich dem eines Katzenjammers, vorhanden.

Das aus den Samen in Mengen bis 29% gepresste, in Alkohol lösliche Oel heisst Höllenöl, Oleum infernale. Es kommt in grossen Mengen in den Handel und wird zu Beleuchtungszwecken sowie zum Seifenkochen verwendet. Das Oel soll innerlich und äusserlich wie Krotonöl wirken. Orfila bestätigte diese Ansicht durch Tierversuche. Mein Schüler Siegel experimentierte an sich selbst mit dem selbstdargestellten Oele. 8 Tropfen des Oels aus Samen von Madras, welche er einnahm, verursachten ein so heftiges Erbrechen, dass mehrere Ekchymosen im Auge auftraten. Nach den ersten Brechanfällen stellten sich auch heftige Durchfälle ein. Am andern Tage befand er sich

aber wieder vollkommen wohl. Man ersieht aus diesen Angaben, dass Curcassamen und Curcasöl in der That mit Krotonsamen und Krotonöl in der Wirkung Aehnlichkeit haben. Man glaubte früher daraus schliessen zu können, dass auch die chemische Zusammensetzung des Curcasöles mit der des Krotonöles übereinstimme. Siegel zeigte, dass dies nicht der Fall ist, sondern dass das Glycerid einer eigenartigen Säure vorhanden ist, die in dieselbe Reihe wie die Ricinolsäure und die Krotonolsäure gehört, aber mit keiner von beiden identisch ist. An Wirksamkeit übertrifft diese Säure die Ricinolsäure, steht der Krotonolsäure aber nach. Die Presskuchen der Curcassamen enthalten ein dem Crotin ähnlich wirkendes Toxalbumin, Curcin, welches zu den Blutgiften gehört.

Lit. Aug. Siegel, Ueber die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen. Diss. Dorpat 1893. — Arnaudon & Ubaldini, Moniteur scientif. 1893, p. 447. — R. Kobert, Bulletin of Pharmacy 1893, may.

3. Der Manzanillabaum, **Hippomane Mancinella L.,** in Westindien und Brasilien gehört ebenfalls zu den Euphorbiaceen und hat seiner Giftigkeit wegen zu mancherlei Fabeln Anlass gegeben, welche in Meyerbeers Afrikanerin verewigt worden sind. Der in allen Teilen desselben enthaltene stark ätzende Milchsaft dient seit Alters als Pfeilgift. Gefährlich wird der Baum daher für jeden, der sich an ihm vergreift und mit dem Milchsaft in Berührung kommt. Dies erfuhr z. B. die Besatzung der französischen Fregatte „Kleopatra", die in tropischen Gewässern ein Bad nahm und ihre Hemden an Manzanillabäumen aufhängte, wobei einige kleine Zweige geknickt wurden; sie wurde bald darauf von einem hitzigen, quälenden Ausschlage befallen. Der Temps berichtet von dem Unheil, das die Manzanillabäume während eines Wirbelsturmes auf der viel heimgesuchten Insel Martinique angerichtet haben. Zwei Tage nach dem Unwetter erhielt der Gouverneur die Nachricht, dass fast sämtliche Einwohner einiger Inseln an der Ostseite von Martinique erblindet seien. Ein Arzt der Kolonialtruppe begab sich sofort zu den Kranken; er hat kürzlich der Société de Biologie einen interessanten Bericht eingesandt. Die Augen der Kranken waren thatsächlich durch die geschwollenen Lider ganz geschlossen und stark entzündet; auch an anderen Körperteilen stellte der Arzt heftige Entzündungen der Haut fest. Bald klärte sich das Rätsel auf. Als der Sturm die Wohnungen der Eingeborenen weggeblasen hatte, flüchteten sie sich unter Bäume, unglücklicherweise unter Manzanillabäume. Der Sturm brach an diesen Aeste und Zweige ab, der giftige Saft vermischte sich mit dem Regen und sprühte auf die Schutzsuchenden herunter, die so in peinlichster Weise aus dem Regen in die Traufe gekommen waren. Auch auf den Allerheiligeninseln und in Guyana sind Fälle durch Vergiftung mittels des von diesen Bäumen auf die Haut tropfenden Regens mehrfach beobachtet worden. Innerlich wirkt der Saft nach Betancourt bei starker Verdünnung mit Milch als starkes Diureticum, unverdünnt als Drasticum. Nebenbei verursacht er Würgen, Erbrechen, Kolik und kann Magengeschwüre veranlassen. Vergiftungen von Hunden mittels des Saftes hat schon Orfila ausgeführt.

Lit. Betancourt, London Medical Record 1889, febr.

4. Der Sandbüchsenbaum, **Hura crepitans L.,** in Südamerika liefert ebenfalls ätzenden Milchsaft und ölreiche drastisch wirkende Samen. Ein Toxalbumin konnte ich in den Samen nicht finden.

5. Die verschiedensten Arten der Gattung Wolfsmilch enthalten einen äusserlich lokal reizenden und innerlich drastisch wirkenden Milchsaft mit knochenförmigen Stärkekörnern, welche die Erkennung dieses Saftes sehr erleichtern. Die moderne Botanik benennt nur noch die tropischen Vertreter mit dem Namen Euphorbium, die inländischen nennt sie Tithymalus. Da sie zum Teil recht verbreitete Unkräuter sind, sind sie jedermann zugängig und können dadurch leicht zu Vergiftungen z. B. von Kindern führen. Ich nenne die folgenden Arten. Die toxikologisch bekannteste ist 1) **Tithymalus Lathyris Scop.** s. **Euphorbia Lathyris L.,** kreuzblätterige Wolfsmilch, auch Maulwurfskraut oder kleines Springkraut genannt, von deren Samen, Springkörner s. Semina Cataputiae minoris, nach Lewin bereits 6—8 Stück Gastroenteritis erzeugen. Das von Tahara darin gefundene Aesculetin ist unwirksam. Nächst dem ist als sehr häufiges, gefährliches Unkraut 2) **Tithymalus cyparissias Scop.** s. **Euphorbia Cyparissias L.,** Cypressen-Wolfsmilch, auch Bauernrhabarber genannt, anzuführen, da der in allen Teilen der Pflanze enthaltene Milchsaft der vorigen Art an Wirksamkeit nicht nachsteht. Aber auch 3) **Tithymalus helioscopius Scop.** s. **Euphorbia helioscopia L.,** die sonnenwendige Wolfsmilch, auch Gartenwolfsmilch, Milchkraut, Hundsmilch genannt, ist ein in Gärten häufiges Unkraut, welches zu Vergiftung von Kindern Anlass giebt. Die alkohol. Lösung des Saftes von 4) **Tithymalus Peplus Gaertn.** s. **Euphorbia Peplus L.** zieht auf der Haut Blasen und entzündet Mund und Darm. Fröhner führt als für Tiere besonders gefährlich noch 5) **Euphorbia marginata** an. 6) **Tithymalus Esula Scop.** s. **Euphorbia Esula L.,** die Eselswolfsmilch, ist in der Geschichte der Gifte bekannt und hat bei Gebrauch als Diureticum Menschen getötet, bei Verwendung als Kataplasma furchtbare Hautentzündung veranlasst und bei Kontakt mit dem Augenlid heftige Keratitis und dauernde Erblindung zur Folge gehabt. Aber auch alle anderen 14 Arten Deutschlands, sowie die anderer Länder sind sehr gefährlich. Einige Wolfsmilcharten werden seit alters als Fischgifte benutzt. Ich nenne als solche 7) **Euphorbia hiberna L.** in Irland und Spanien, 8) **Euphorbia piscatoria Ait.** auf den kanarischen Inseln, 9) **Euphorbia dendroides L.** in Südeuropa und 10) **Euphorbia platyphyllos L.** in Süd- und Mitteleuropa. Der Saft von 11) **Euphorbia heterodoxa Müll. Arg.** kommt als Aetzmittel für maligne Tumoren in den Handel. Das seit alter Zeit in Apotheken übliche Euphorbium ist der eingedickte Saft von 12) **Euphorbia resinifera Berg** in Marokko. Er enthält nach Buchheim als wirksames Prinzip das Anhydrid der Euphorbinsäure neben einer anderen unwirksamen Substanz, dem Euphorbon. Wahrscheinlich enthalten unsere Wolfsmilcharten dieselben oder ähnliche Bestandteile. Die Wirkung der Buchheimschen Substanz ist der der Krotonolsäure und des Gutti analog. Pflanzenfresser sind sehr wenig empfindlich für das Gift, und so erklärt es sich, dass die Milch von Ziegen, welche Wolfsmilch reichlich gefressen haben, auf Menschen giftig wirkt, während die Ziegen kaum Erkrankungssymptome zeigen.

Sympt. Beim Menschen kommt es nach innerlicher Einführung von Euphorbiensaft oder -kraut zu Schwellung, Rötung und Brennen im Munde und Rachen, Würgen, Erbrechen, Durchfall, sowie nach Resorption des Giftes zu Pupillenerweiterung, Schwindel, Delirien, Zuckungen. Die Gesichtsfarbe wird bleich; kalter Schweiss bricht aus; der Puls wird klein und arrhythmisch. Bei Tieren tritt Ikterus auf. Falls Besserung eintritt, wird die Haut heiss und transpiriert reichlich. Aeusserliche Applikation veranlasst Dermatitis. Aus einer von Rechtmann unter Hg. Schulz ausgeführten Versuchsreihe interessieren uns hier folgende Angaben. Käufliches Euphorbiumharz, in Oel gelöst subkutan bei Kaninchen eingespritzt, veranlasste Diarrhöe und tötete die Tiere nach 3—4 Tagen. Innerlich wurden Dosen von 2 g von Kaninchen überstanden, veranlassten aber Durchfall. Beim Menschen gelang es auffallenderweise nicht, durch Euphorbiumharz Dermatitis zu erzeugen, wohl aber Niesen. Das wässerige Extrakt der Resina Euphorbii war subkutan ohne Einwirkung auf die Darmentleerungen der Tiere. Euphorbon machte innerlich selbst in Dosen von 4 g, in Oel gelöst, bei den Tieren keinen Durchfall. Der wässerige Auszug der Euphorbia Cyparissias bedingte subkutan Diarrhöe, aber nicht den Tod.

Sekt. Bei Tieren findet sich Gastritis und Darmentzündung, namentlich über der Bauhinschen Klappe und im Dickdarm, charakterisiert durch Blutaustritte und Geschwürbildung. Rechtmann fand Blutaustritte im Magen, Dünndarm und Dickdarm.

Ther. Entleerung des Magendarmkanals, Eis, Mucilaginosa, Opium. Prognose ist gut. Ob die Nieren in Mitleidenschaft gezogen werden und chron. Nephritis sich anschliessen kann, ist unbekannt.

Nachw. Beruht auf physiologischer Prüfung des Alkoholauszugs der Eingeweide. Ein gutes chemisches Reagens fehlt. Ueber den pharmakognostischen Nachw. wurde oben schon gesprochen.

Lit. Buchheim, Arch. d. Heilk. **14**, p. 8; Virch. Arch. Bd. **12**, 1857, p. 1. — Krich, siehe oben S. 550. — Orfila-Krupp, p. 104. — Sudour & Caraven-Cachin, Compt. rend. **93**, 10. Okt. 1881. — Jak. Rechtmann, Ueber Euphorbium und Euphorbia Cyparissias. Diss. Greifswald 1886. — Tahara, Chem. Ber. Jg. **23**, 1890, p. 3347. — H. M. Kyle, Sitz.-Ber. der Royal Society vom 12. Dez. 1901 (Euphorbia hiberna). — Fröhner, Lehrb. d. Tox. p. 220. — Die Lit. über das Euphorbium der Apotheke siehe bei Dragendorff, Heilpflanzen, p. 386.

6. Das als Malerfarbe und Arznei bekannte Gummigutt, Gummi resina Gutti, ist der eingetrocknete Milchsaft von **Garcinia Hanburii Hook. fil.** (Clusiaceae) und enthält als wirksames Prinzip die sogen. Cambogiasäure, welche nach W. Zopf sich übrigens in kleinen Mengen auch in einem in Deutschland häufigen, an Obst-, Nuss-, Maulbeerbäumen, Eschen, Platanen und Ulmen schmarotzenden Löcherschwamm, **Polyporus hispidus Bull.**, findet. Ich konnte nachweisen, dass die Cambogiasäure des Pilzes gerade so wirkt wie die des Gutti. (Ueber andere Pilze mit reizenden Stoffen wird weiter unten die Rede sein.) Innerlich wirkt das Gummigutt als Drasticum ganz wie Krotonöl. Nach Lewin können 4 g einen Menschen unter Gastroenteritis töten. Dass das Mittel auch lokale Entzündung erregt, und zwar rein eiterige, hat Th. Leber bewiesen. Somit wird erklärlich, warum Archer beim Tättowieren einer Hornhaut mit Gutti eiterige Keratitis erhielt.

Lit. Archer, Graefes Arch. Bd. **20**, 1874, H. 1. — W. Zopf, Bot. Ztg. 1889, Nr. 4—6. — Leber, siehe das Citat auf S. 7. — Dragendorff, Heilpflanzen, p. 441—442.

7. Als Oxymethylanthrachinondrogen fasst man nach dem Vorgange von Tschirch eine Gruppe von abführend wirkenden, zum Teil im Harn in Form eines roten Farbstoffs wieder erscheinenden Vegetabilien zusammen, die wir jedoch hier nur kurz berühren können, da sie bei richtigem Gebrauche ausser mässiger Darmperistaltik und Schleimhautreizung meist keine Intoxikationserscheinungen veranlassen. Bei zu grossen Dosen können sie Erbrechen, kopiöse wässerige Stühle, heftige Koliken und Gebärmutterzusammenziehungen auslösen. Ehe ich die Drogen aufzähle, sei bemerkt, dass die sämtlichen Hydroxyl- und die Hydroxylmethylderivate des Anthrachinons ($C_{14}H_{18}O_2$), seien sie nun künstlich dargestellt oder aus Pflanzen gewonnen, in diesem Sinne zu wirken scheinen. Ich nenne das [1, 3] Dioxyanthrachinon s. Purpuroxanthin. Zu den Dioxyanthrachinonen gehört auch das Alizarin, welches glykosidisch gepaart als Rubian in der Krappwurzel, 1) **Rubia tinctorum L.,** enthalten ist. Das Rubian wird zu Rubierythrinsäure, welche bei weiterer Zerlegung Alizarin liefert:

$$\underset{\text{Rubierythrinsäure}}{C_{26}H_{28}O_{14}} + 2H_2O = \underset{\text{Alizarin}}{C_{14}H_8O_4} + \underset{\text{Glukose.}}{2C_6H_{12}O_6}$$

Von Trioxyanthrachinonen ($C_{14}H_8O_5$) wurde das Anthragallol [1, 2, 3], das Purpurin [1, 2, 4], sein als Purgatin oder Purgatol bezeichneter Diacetylester, das Flavopurpurin [1, 2, 6] und das Anthrapurpurin [1, 2, 7] geprüft und bei sämtlichen die erwartete Abführwirkung konstatiert. In den zu nennenden althergebrachten Abführdrogen handelt es sich um mehrere Trioxymethylanthrachinone $C_{15}H_{10}O_5$, die als Emodine bezeichnet werden und nach Tschirch stark abführend wirken. Daneben ist meist noch ein sogen. Anthraglykosid von unbekannter Zusammensetzung, aber ebenfalls abführender Wirkung vorhanden, welches bei seiner Zersetzung teils ein Emodin, teils Chrysophansäure, d. h. Dioxymethylanthrachinon und verwandte Substanzen liefert. Die betreffenden Drogen sind die Folia Sennae von 2) **Cassia acutifolia Del.** und 3) **Cassia angustifolia Vahl.** (Leguminosae) und verwandte Arten, der Rhabarber, Radix Rhei, besonders von 4) **Rheum palmatum L.** (Polygonaceae), die Faulbaumrinde, Cortex Frangulae von 5) **Rhamnus Frangula L.,** die Rinde der Cascara sagrada von 6) **Rhamnus Purshiana D.C.,** die Kreuzdornbeeren von 7) **Rhamnus cathartica L.** und die Avignonkörner von **Rhamnus infectoria L.** (Rhamnaceae), endlich die Aloe von 8) **Aloe ferox Mill.,** 9) **A. africana L.,** 10) **A. spicata L.,** 11) **A. plicatilis Mill.** (Liliaceae) und vielen anderen Arten. Die Frangularinde ist von allen diesen Drogen die reichste an Oxymethylanthrachinonen; bei der Senna sind die Früchte reicher als die Blätter. Das krystallinische Aloin und seine amorphe Modifikation, das Aloetin, sowie das Barbaloin der Aloearten sind ihrer Struktur nach zwar noch nicht völlig bekannt, gehören aber auch hierher, da unter ihren Umwandlungsprodukten im Darmkanal und im Reagenzglas sich nach Tschirch ein Emodin befindet. Bei subkutaner Injektion veranlasst Aloin beim Kaninchen eine eigenartige Form der Nephritis mit Bildung

zahlreicher Cylinder, während es beim Hunde nach dem Darm zu ausgeschieden wird und dadurch Durchfall macht. Die als Trioxyanthragallol anzusprechende Rufigallussäure und ihr im Exodin neben anderen Derivaten enthaltener Hexamamethyläther wirken in grösseren Dosen den genannten Drogen analog. Das aus alten Stämmen der brasilianischen Leguminose 12) **Andira Araroba Aguiar** stammende, durch Morschwerden des Holzes sich bildende sogen. Goapulver, Pulvis de Goa, besteht aus Chrysarobin, Dichrysarobin und Dichrysarobinmethylester. Ersteres geht an der Luft in alkalischen Gemischen sowie im Organismus in Chrysophansäure über, wofür Seidler folgende Formel aufgestellt hat:

$$\underset{\text{Chrysarobin}}{C_{30}H_{26}O_7} + 2\,O_2 = \underset{\text{Chrysophansäure}}{2\,C_{15}H_{10}O_4} + 3\,H_2O.$$

Nach Jowett & Potter hat das Chrysabin die Formel $C_{15}H_{12}O_3$; das Dichrysarobin entspricht der Zusammensetzung $C_{30}H_{24}O_6$ und der Dichrysarobinoxymethylester hat die Formel $C_{31}H_{26}O_7$. Die obige Umsetzungsformel entspricht daher nach Jowett & Potter einem mit einem Molekül Wasser versehenen Dichrysarobin. Von der Haut des Menschen wird das bei Psoriasis oft angewandte Mittel rasch aufgenommen und gelangt in die tieferen Schichten sowie als Chrysophansäure in Zirkulation und in den Harn. Die psoriadischen Stellen bleiben dabei weiss; die gesunden Hautstellen, welche mit dem Mittel imprägniert sind, werden rotbraun. Die subkutanen Lymphdrüsen schwellen und schmerzen und die etwa durch die beschmutzten Finger mit dem Chrysarobin in Berührung gekommene Augenbindehaut wird geschwellt, gerötet und schmerzt. Bei energischer wiederholter Einreibung der Bauchhaut von Kaninchen mit 7%iger Chrysarobinsalbe fanden Lewin & Rosenthal am 4. Tage im Harn Chrysophansäure, am 5. auch Chrysarobin und am 8. Tage Eiweiss. Beim Menschen könnte Methämoglobinurie entstehen. Aus diesem Grunde wird das Mittel später bei den Blutgiften im Anschluss an das analog, nur stärker, wirkende Pyrogallol nochmals Erwähnung finden. Nach Versuchen, welche Thompson, Lewin & Rosenthal sowie Loebisch und ich selbst an Tieren und Menschen gemacht haben, wirkt das Chrysarobin innerlich, sobald es sich löst, lokal reizend und veranlasst Brechdurchfall. Der Harn enthält Chrysophansäure. Auch bei subkutaner Einspritzung wirkt es reizend. Die Sektion ergiebt in allen Fällen bei genügend hoher Dose Reizungserscheinungen der Applikationsstelle und der Ausscheidungsstelle, d. h. der Nieren. Ueber Blutveränderungen liegen nur ungenügende Beobachtungen vor.

Der **Nachw.** der Chrysophansäure stützt sich auf die intensiv rote Farbe, welche sie mit verd. Kalilauge und mit Ammoniak schon in der Kälte annimmt, während Chrysarobin in kaltem NH_3 unlöslich und in verd. KOH in der Kälte nur unvollkommen löslich ist. Beim Erwärmen tritt eine gelbe Farbe und beim Verdünnen Fluorescenz auf. Schütteln mit Luft wirkt unter Chrysophansäurebildung rötend. In Wasser ist Chrysarobin unlöslich.

Lit. Ueber die pflanzlichen Oxymethylanthrachinondrogen und deren Prüfung folge ich der vortrefflichen Zusammenstellung von A. Tschirch. — Aweng, Beitr. z. Kenntn. d. Faulbaumrinde, Journ. pharm. Els.-Lothr. 1897, p. 183. — Derselbe, Ueber d. wirks. Bestandt. d. Frangularinde, ebenda. — Derselbe, Beitr. z. Kenntn. d. wirks. Bestandt. d. Cort. frang., Rad. Rhei und Folia Sennae, Schweizer Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1898, Nr. 40. — Derselbe, Weitere

Beitr. z. Kenntn. d. wirks. Bestandt. von Cort. Frang., Cort. Sagrad. und Rad. Rhei, Apoth.-Ztg. 1899, S. 747. — Derselbe, Ueber Frangulapräparate, Pharm.-Centrh. 1899, Nr. 21. — Derselbe, Die wasserlösl. wirks. Glykoside aus Frangula, Sagrada u. Rhabarber, Apoth.-Ztg. 1900, Nr. 63. — Derselbe, Extr. fluidum Cascar. sagrad. examarat., ebenda Nr. 98. — Derselbe, Die Isolierung d. wirks. Bestandt. von Frangula, Sagrada u. Rhabarber und die Wertbest. dieser Drogen, ebenda 1901, Nr. 29. — Derselbe, Weitere Beitr. zur Kenntn. der wirks. primären Glykoside der Frangularinde, ebenda 1902, Nr. 44. — Derselbe, Ueber ein lösliches Oxyanthrachinonglykosid aus Barbados-Aloe, Apoth.-Ztg. 1902, 422. — Pedersen, Studien über die Aloe. Diss. Bern 1898 (dort wichtige ältere Lit.). — Tschirch & Pedersen, Beitr. z. Kenntn. d. Aloe, Arch. der Pharmazie 1898, p. 200. — Pedersen, De nyere undersog. af emodinholdige droger, Farm. Tidende 1901. — Tschirch, Vers. einer Theorie d. organ. Abführmittel, Schweizer Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1898, Nr. 23. — Derselbe, Die Oxymethylanthrachinone und ihre Bedeutung für einige organische Abführmittel, Ber. Pharm. Ges. 1898, p. 174 (dort die ältere Lit.). — Derselbe, Unters. über die Abführmittel, welche Emodine enthalten, Bull. du congr. intern. pharm., Paris 1900 (u. Schw. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1900, Nr. 42). — Derselbe, Weitere Unters. über die Gruppe d. Abführmittel, welche Oxymethylanthrachinone enthalten, Münch. Naturforsch.-Vers. 1899, p. 659 (Pharm. Ztg. 1899, Nr. 77). — Derselbe, Einiges über Abführmittel, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte 1900, Nr. 2. — Tschirch, La groupe des purgatifs à Emodine, Bull. sc. pharmacolog. 1900, p. 457. — Oesterle, Ueber Aloe-Emodin und Frangula-Emodin, Arch. Pharm. 1899, p. 699. — Derselbe, Beitr. z. Kenntn. d. Aloin, ebenda p. 81. — Derselbe, Ueber Aloe-Emodin und Frangula-Emodin, Schw. Wochenschr. 1900, Nr. 5. — Derselbe, Reduktionsvers. mit Aloe-Emodin u. Frangula-Emodin, ebenda Nr. 21. — Derselbe, Oxydationsversuche mit Aloe-Emodin, ebenda Nr. 49. — Derselbe, Zur Kenntn. d. Bestandteile abführender Drogen, ebenda 1902, Nr. 50. — Treumann, Beitr. z. Kenntn. d. Aloe. Diss. Dorpat 1880. — J. Dietrich, Das Verhalten d. Aloins im Tierkörper. Diss. Dorpat 1885. — Hiller, Z. f. kl. M. Bd. 4, 1882, p. 481 (subkutane Verwendung von Aloin, Kathartinsäure, Elaterin, Colocynthin etc.). — Gottschalk, Diss. Leipzig 1882. — Rich. Kohn, B. kl. W. 1882, Nr. 5, p. 68 (Subkutaninj. von Aloin wirkt nie abführend, macht aber beim Hunde Gastritis u. beim Kan. eine der Chromniere entsprechende Epithelnekrose der gewundenen Kanälchen der Niere). — Mürset, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 310. — C. Brandenburg, Ueber die Wirkung des Aloins auf die Nieren. Diss. Berlin 1893; Virch. Jbt. 1893, I, p. 145. — Hans Meyer, Arch. exp. P. Bd. **28**, 1891, p. 186. — Kondracki, Beitr. z. Kenntn. d. Aloe u. Wertbestimmung ihrer wichtigeren Handelss. Diss. Dorpat 1874. — Liebelt, Barbados-Aloe. Diss. Jena 1875. — Groenewold, Beitr. z. Kenntn. d. Aloins etc. Diss. Erlangen 1889; Arch. der Pharmazie Bd. **228**, 1890, p. 115. — Balster, Ueber die Wirkung des reinen Aloins. Diss. Marburg 1890. — Tschirch, Ueber die Aloe, Apoth.-Ztg. 1901, Nr. 78. — Tschirch & Klaveness, Ueber die Natalaloe und Ugandaaloe, Arch. Ph. 1901, p. 231 u. 241. — Tschirch & Aschan, Unters. einiger vom Kap stammender Aloesorten, Arch. Pharm. 1903, p. 340. — Tschirch & Küylenstjerna, Enthält Capaloin Methoxyl? Ebenda p. 689. — Heuberger, Zur Aufklärung der Aloereaktionen. — Léger, Sur les aloines, Bull. soc. chim. 1899. — Derselbe, Sur la barbaloine. — Derselbe, Sur l'isobarbaloine, ibid. 1900. — Derselbe, Sur la constitution des aloines, ibid. 1902. — Derselbe, Sur quelques dérivés de l'anthraquinone obtenus à l'aide des aloines, ibid. 1902. — Derselbe, Caractérisation des aloes et leur recherche dans les préparations pharmaceutiques, Journ. de pharm. 1902. — Derselbe, Sur la barbaloine, ibid. 1902. — Derselbe, Aloes et aloines, ibid. 1902. — Derselbe, Sur la constitution des aloines, ibid. 1903. — Derselbe, Sur les aloines de l'aloes de Natal, ibid. 1903. — Hirschsohn, Ueber einige Aloereaktionen, Pharm. Centrh. **42**, 1901, p. 63. — Seel, Ueber die Oxydation der Aloine mit Kaliumpersulfat und mit der Caroschen Säure, Chem. Ber. Jg. **34**, 1901, p. 3212. — Kremel, Nachweis d. Aloe in Gemischen, Pharm. Centrh. **36**, p. 656. — Laffont, Cascara Sagrada, Cascarine, Paris 1892 (dort die ältere Lit.). — Prescott, Am. Journ. Ph. 1879. — Wenzell, Ph. Journ. Transact. 1886. — Meier & Weber, Am. Journ. pharm. 1888, p. 87. — Schwabe, Ueber die chem. Bestandt. von Cort. Frangulae und Cascara Sagrada. Diss. Leipzig 1888 und Arch. d. Pharmazie 1888, p. 569. — Kubly, Pharm. Ztschr. Russlands 1866. — Casselmann, Liebigs Ann. Bd. **104**, 1857, p. 77. — Faust, Arch. Pharm. 1869 und Liebigs Ann. Bd. **165**, 1873, p. 229. — Dohme & Engelhard, Pharm.

Journ. 1898, p. 49. — K. Dieterich, Zur Wertbestimm. d. Frangularinde, Pharm. Centrh. 1899, Nr. 18. — Tschirch & Polacco, Ueber die Früchte von Rhamnus cathart., Arch. d. Pharmazie 1900, p. 459 und Polacco, Diss. Bern 1900 (dort die Lit.). — Tschirch & Heuberger, Unters. über die chines. Rhaharber, Arch. d. Pharmazie Bd. **240**, 1902, p. 596 und Heuberger, Diss. Bern 1902 (dort die ältere Lit.). — Tschirch, Notizen über den Rhabarber und seine wirks. Bestandteile, Arch. Pharm. 1890, p. 632. — Hesse, Ueber Rhabarberstoffe, Liebigs Ann. Bd. **309**, p. 32. — Derselbe, Chemistry of Rhubarb, Pharm. Journ. 1895, Okt. — Hunkel, Contribution to the chemistry of Rhubarb, Pharmaceutical Arch. **3**, Nr. 11, 1901. — Gilson, Les principes actifs de la rhubarbe, Rev. pharm. 1898. — Derselbe, Les tannoides de la rhubarbe de Chine, Acad. roy. de Méd. Belgique 1902. — Eijken, Unters. von in Bern kultivierten Rhabarberrhizomen. Diss. Bern 1904. — Tschirch, Studien über den Rhabarber u. seine Stammpflanze. In Festschr. f. A. v. Vogl, Wien 1904 (mit Abb.). — Keussler, Unters. d. chrysophanart. Subst. d. Sennesbl. Diss. Dorpat 1879. — Kubly, Ueber d. wirks. Prinzip d. Sennesblätter. Diss. Dorpat 1865. — Gensz, Die Kathartinsäure der Senna. Diss. Dorpat 1893. — R. Kobert, On cathartic acid and its action. Bullet. of Pharmacy 1893, june and july. — Tschirch & Hiepe, Beitr. zur Kenntnis der Senna, Arch. d. Pharmazie 1900, p. 427 und Hiepe, Diss. Bern 1900 (dort die ältere Lit.). — Binswanger, Pharmakol. Studien über Rhamnus frangula und Rh. cathartica, München 1850. — Esslemont, Beiträge zur pharmakol. Wirkung von Abführmitteln der Aloederivatgruppe, Arch. exp. P. **43**, 1900, p. 274. — Ewald, Das Purgatol, ein neues Abführmittel, Ther. d. Gegw. 1901, Mai. — H. Vieth, Ueber ein synthetisch gewonnenes Abführmittel (Purgatin), M. m. W. 1901, Nr. 35. — Vámossy, Ueber ein neues Abführmittel, Ther. d. Gegw. 1902, p. 202. — Magnus, Pharmakol. der Magen- u. Darmbewegungen in Asher & Spiros Ergebnissen der Physiologie, II. Jahrg., 2. Abt. 1903, p. 661. — W. Ebstein, Exodin, ein neues Abführmittel, D. m. W. 1904, p. 12 u. 1905, p. 55. — Derselbe, Die chronische Stuhlverstopfung in der Theorie und Praxis, Stuttgart 1901. — Zernik, Apoth.-Ztg. 1904, Nr. 63, p. 598 (Analyse des Exodins). — Brissemoret, Contribut. à l'étude des purgatifs organiques, Paris, Joanin & Co., 1903. — Derselbe, Le groupement fonctionnel eccoproticophore de quelques purgatifs organiques, Bull. sc. pharmacol. 1903, p. 17. — Stadelmann, Exper. Unters. über die Wirkung von Abführmitteln bei Gallenabwesenheit im Darm, Arch. exp. P. **37**, 1896, p. 352 und Deutsche Aerzteztg. 1901, Mai (Purgatin). — v. Hösslin, Ueber ein neues Abführmittel, Purgatin, M. m. W. 1902, Nr. 32. — Kachel, Ueber die Anwendung des Purgatins bei Wöchnerinnen, Therap. Monatshefte 1903. — Aug. Brandl & Tappeiner, Vers. über Peristaltik nach Abführmitteln, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1889, p. 177. — Thiry & Brieger, Ueber eine neue Methode, den Dünndarm zu isolieren, Wien. akad. Sitz.-Ber. 1864, Bd. **51**, I, p. 77. — Brieger, Zur physiolog. Wirkung der Abführmittel, Schmiedebergs Arch. **8**, 1878, p. 355. — Flemming, Exp. Beitr. z. Kenntn. d. Abführmittel. Diss. Dorpat 1893 (gedruckt aber nicht als Diss. zugelassen). — Pio Marfori, Ann. di farmac., Milano 1900, p. 85. — Pirault, La Bourdaine au point de vue pharmacologique et thérapeutique. Thèse de Paris 1903. — A. Tschirch, Die Oxymethylanthrachinondrogen und ihre Wertbestimmung. Pharm. Post 1904, Nr. 17—19. — C. Liebermann & P. Seidler, Chem. Ber. Jg. 1878, p. 1605 u. Annalen d. Ch. Bd. **212**, 1882, p. 29 (Chrysarobin). — Lewin & O. Rosenthal, Virch. Arch. Bd. **85**, 1881, p. 118 (Verh. des Chrysarobins im Org.). — P. G. Unna, Mh. f. prakt. Derm. 1883 (Chrys. u. Pyrogallol). — Socquart, L'acide chrysophanique administré par les voies stomacale et hypodermique dans le traitement des maladies de la peau. Ann. de dermat. et de syph. 1884, 1. — A. Trousseau, La conjunctivite chrysophanique. Ebenda 1886, p. 275. — A. D. Jowett & C. E. Potter, Pharm. Journ. 1902, nov., p. 544 (Bestandteile des Chrysarobins). — A. D. Jowett, Chem. Cbl. 1905, I, p. 388 (in Cascara sagrada Emodin, Isoemodin, Acetylemodin).

8. Das Rhizom des in Nordamerika einheimischen Entenfusses, **Podophyllum peltatum L.** und des indischen **Pod. Emodi Wall.** (Berberidaceae) liefern ein in Amerika, aber auch in Europa beliebtes Resinoid Podophyllin, aus welchem Podwyssotzki das aktive Prinzip in Form des Podophyllotoxin abgeschieden hat. Nach Kürsten hat dasselbe die Formel $C_{20}H_{15}O_6(OCH_3)_3 + 3H_2O$. Sein Staub ent-

zündet Augen und Nase. Es wirkt so ungemein stark drastisch, dass es selbst bei vorsichtigster medizinaler Verwendung häufig Intoxikationen verursacht. Gleichgültig, ob das Mittel bei Hunden subkutan oder per os eingeführt wurde, verursacht es blutig wässerige Durchfälle, Koordinationsstörungen, auch wohl Krämpfe und Tod unter Koma. Bei der Sektion fanden wir stets hämorrhagische Entzündung des Magens und Darms. Das Kolon kann dysenterische Geschwüre enthalten. In Kontakt mit Alkalien zerfällt nach Podwyssotzki das Podophyllotoxin in Pikropodophyllin und Podophyllinsäure, die ebenfalls noch wirksam sind. Das Podophyllotoxin lässt sich mit Chloroform ausschütteln.

Lit. V. Podwyssotzki, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 29 (hier auch die gesamte übrige Lit.). — R. Kürsten, Arch. der Pharmazie 1891, p. 228. — Dymock & Hooper, Pharm. Journ. and Trans. 1889, Nr. 970, p. 585 u. 1892, Nr. 1159, p. 207. — Dunstan, ebenda 1895, p. 505. — Neuberger, Arch. exp. P. Bd. **28**, 1891, p. 32 (Wirk. des Podophyllotoxins). — W. Spindler, Ueber Podophyllotoxin. Diss. Dorpat 1893 (diese Arbeit meines Schülers enthält viele weitere Angaben). — E. D. Gravill & E. Sage, Pharm. Journ. and Trans. 1893, p. 421. — H. Endemann, Pharm. Rundschau **12**, 1894, p. 19 (Alkaloid im Podophyllin). — Mackenzie & Dixon, Bull. of Pharm. **13**, 1899, Nr. 2. — H. Gordin & G. Merrel, Pharm. Journ. 1902, Nr. 1683. — A. Neumann, D. m. W. 1904, Nr. 5 (Verwendung bei Wurmkranken). — D. B. Dott, Pharm. Journ. 1904, p. 84 (die Podophylline aus dem indischen und dem amerikanischen Podophyllum sind nicht identisch und in Ammoniak verschieden löslich).

9. Die auf Aeckern und in Hecken bei uns als Unkraut wachsende Osterluzei, **Aristolochia Clematitis L.** (Aristolochiaceae), enthält in ihrer weithin kriechenden Wurzel wie in ihren Samen eine stickstoffhaltige, gelbe, krystallinische, schwach saure Substanz $C_{32}H_{22}N_2O_{13}$, welche Aristolochiasäure genannt werden kann, aber meist mit Unrecht als Alkaloid angesprochen und Aristolochin genannt wird. Die Säure ist löslich in kochendem Wasser, in Alkalien, in Alkohol, Aether, Chloroform, Eisessig. Schmelzen mit KOH färbt purpurrot; konz. H_2SO_4 färbt dunkelgrün. Pohl, welcher sie zuerst rein dargestellt hat, fand sie auch in der Wurzel der beiden europäischen Arten **Aristolochia longa L.** und **Ar. rotunda L.** Wahrscheinlich ist sie auch in **Ar. altissima Ait.**, **Ar. boetica L.**, **Ar. sempervirens L.** und anderen Arten enthalten, die im Altertum hoch angesehene Arzneipflanzen waren und deren Name eine reizende Wirkung auf die Gebärmutter andeutet. Nach subkutaner Einspritzung des Natriumsalzes sah Pohl bei Hunden hochgradige hämorrhagische Veränderungen der Darmschleimhaut, oft auch der tieferen Schichten des Darmrohrs eintreten. Da gleichzeitig mit dieser Veränderung der Blutdruck sinkt, indem die Darmgefässe ihren Tonus verlieren, so vergleicht Pohl diesen Zustand mit der Arsenwirkung auf den Darm (vergl. S. 249). Dazu stimmt, dass auch Leberverfettung wahrgenommen wurde. Aber bei Kaninchen bleibt der Darm unbeeinflusst; bei diesen Tieren spricht sich die Wirkung toxischer Dosen der Aristolochiasäure in einer aloinartigen (vergl. S. 555) Nierenveränderung schwerster Art aus, indem das Aloin sich als qualitativ gleichartig, quantitativ aber als 10mal weniger giftig erwies. Die Nieren solcher Kaninchen weisen alle Stadien der Zell- und Kernnekrose, wie sie für die aseptische Nekrose dieses Organs charakteristisch sind, auf. Zuerst wird das Protoplasma

der Tubuli contorti, welche mit homogenen Cylindern erfüllt sind, ergriffen, später erst die Marksubstanz und zuletzt die Sammelröhren. Die Kerne der erkrankten Kanälchen weisen alle bekannten Typen der Degeneration auf von der Blähung der Kernsubstanz bis zum völligen Zerfall derselben mit punktförmiger „Agglomeration" des Chromatins und Zerstreuung des letzteren. Die homogenen, meist hyalin erscheinenden Cylinder verstopfen das Lumen der Kanälchen oft auf grosse Strecken und führen schon rein mechanisch zu Dilatation des Lumens und Nekrose der Epithelien. Nun kommt es auch zur Bildung epithelialer Cylinder. Die aufsteigenden Schleifenschenkel der Markstrahlen bleiben am längsten normal. Ebenso sind die Glomeruli nicht verändert. Bei 5 Pferden, welche Osterluzei gefressen hatten, sah Jeanin Polyurie, blutige Dejektionen, Schlafsucht, Pupillenerweiterung, Abmagerung, Schwäche, Haarausfall, aber nach 3 Monaten Erholung.

Lit. Jul. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 282 (mit mikrosk. Nierenbildern). — Fröhner, Lehrb. d. Tox. p. 328. — Dragendorff, Heilpflanzen, p. 185.

10. Der über ganz Europa verbreitete Purgierlein, **Linum catharticum L.** (Linaceae), enthält ein sehr bitteres Prinzip, welches stickstofffrei ist und leicht krystallinisch zu erhalten ist. Es wird zu den Bitterstoffen gerechnet und Linin genannt. Es hat die Eigenschaften einer schwachen Säure, d. h. es wird aus alkalischen wässerigen Lösungen durch verdünnte Mineralsäuren ausgefällt. Durch kochendes Wasser wird es auch bei neutraler Reaktion dem Kraute der Pflanze entzogen. Durch Ansäuern des konz. Dekoktes kann man das Linin ausfällen und aus dem Niederschlag mittels Petroläther ausziehen und aus Eisessig oder heissem Alkohol umkrystallisieren. Nach dieser Methode hat mein Schüler Kownacki 0,1% der krystallisierten reinen Substanz aus dem Kraute erhalten. Konz. H_2SO_4 färbt das Linin kirschrot, konz. Phosphorsäure rosaviolett. Das Mittel macht bei Katzen, Hunden und Kaninchen, bei ersteren auch nach intravenöser oder subkutaner Einverleibung, Darmreizung und dünne Stühle. Die Sektion solcher Tiere weist häufig Ekchymosen oder frische Ulcerationen im Magen auf. Im Darm können ebenfalls einzelne Stellen geschwollen, gerötet und ekchymosiert sein. Der Blutdruck wird von dem Gifte nicht auffallend beeinflusst; entsprechend der das Ende bedingenden centralen Lähmung sinkt er erst sub finem. Die **let. Dose** pro Kilo Katze beträgt bei subkutaner Einverleibung 10 mg. Mit dem Linin darf nicht das Linamarin verwechselt werden. Unter diesem Namen versteht man ein Glykosid der Schale der Samen des gewöhnlichen Flachs oder Lein, **Linum usitatissimum L.** Dieses Glykosid ist chemisch dem Amygdalin ähnlich, denn es liefert bei der Spaltung Blausäure. Neben diesem Glykosid enthält die Leinsamenschale noch 6% Schleim, während Leinsamenöl (30%) und Eiweiss (25%) Bestandteile des Samenkernes sind.

Lit. Curt Schroeder, Neues Repert. der Pharmazie Bd. **10**, 1861, p. 11. — Bol. Kownacki, Ueber Linum catharticum. Diss. Dorpat 1893 (mit Lit. und 30 Vers. an Menschen). — J. Stuart Hills, Pharm. Journ. 1905, march, p. 436.

11. Das Fruchtfleisch der Früchte von **Citrullus Colocynthis Schrader** (Cucurbitaceae), die Koloquinthen, ist durch einen Gehalt an dem sehr bitter schmeckenden, stark drastisch wirkenden Glykoside,

dem Colocynthin, äusserst giftig und führen nicht selten zu Medizinalvergiftungen. Inwieweit das Colocynthin auf die Haut und das subkutane Gewebe reizend wirkt, ist ungenügend untersucht. Dagegen ist sichergestellt, dass es nach intravenöser und subkutaner Einspritzung die Niere von Kaninchen entzündet. Von Tieren fressen nur Büffel und Strausse die Koloquinthe. Die Samen enthalten nach Flückiger nur Fett und sind essbar. Das durch Zersetzung des glykosidischen Colocynthins entstehende Colocynthein wirkt noch giftiger als die Muttersubstanz. Als Citrullin bezeichnet E. Merck ein gelbes amorphes Resinoid aus der Koloquinthe.

Sympt. Leibschmerzen, wässerig blutige Durchfälle, Erbrechen, Peritonitis, Harnverhaltung, Delirien, Kollaps. 4 g des Koloquinthenpulvers wirken letal, toxisch schon 0,5 g. Bei Applikation als Klystier lässt das Colocynthin bei Pflanzenfressern im Stich, ist bei Hunden und Katzen aber sehr wirksam; bei zu grosser Dose veranlasst es dabei blutige Darmentzündung, Fieber und monatelange Durchfälle. Einem Berichte von Jennings zufolge nahm eine Frau in abortiver Absicht eine ganze Koloquinthenfrucht zu sich (in Schnaps binnen 24 Stunden). Sie bekam heftige Gastroenteritis, abortierte aber nicht.

Sekt. Gastroenteritis und darauf folgende Verwachsung der Därme durch peritonitische Adhäsionen wurde bisher beim Menschen immer gefunden. Die Entzündungserscheinungen nehmen im Darm nach unten hin zu. Auch Blase, Nieren, Leber und Milz können von der Entzündung mit ergriffen werden. Im Gehirn kann es zu Hyperämie und serösen Ergüssen in die Ventrikel kommen.

Ther. Nach Entfernung des Giftes schleimige Mittel und Opiate.

Nachw. Bei Vergiftung von Menschen ist der chemische Nachweis bisher überhaupt noch nicht gelungen, wohl aber der pharmakognostische, falls die Droge nicht fein pulverisiert eingeführt worden war. Mit dem chem. Nachweis haben sich Dragendorff und Ernst Johannson eingehend beschäftigt. Das Colocynthin wird aus saurer Lösung nicht durch Petroläther, schwer durch Benzin, aber leicht durch Chloroform und Essigäther entzogen. Das im Organismus durch Fäulnis entstandene Colocynthein geht leicht in Benzin über. Der Nachweis beider Substanzen war an vergifteten Tieren (Katzen) in Darminhalt, Organen, Blut und Harn sicher zu führen. Bei schwangeren Tieren war selbst ein Uebergang in die Embryonen nachweisbar. Die Ausscheidung im Harn hält mehrere Tage an. Auch nach subkutaner Einspritzung war eine Ausscheidung durch die Galle und den Kot darzuthun. Als Reagentien für Colocynthin und Colocynthein sind konz. Schwefelsäure und Vanadinschwefelsäure zu empfehlen.

Lit. F. A. Flückiger, Pharmakognosie, dritte Aufl. (Berlin 1891), p. 886 (Bericht über Versuche mit Henke). — Tidy, Lancet 1868, I, Nr. 5. — Ernst Johannson, Forensisch-chemische Unters. über Colocynthin und Elaterin. Inaug.-Diss. Dorpat 1884, Pharm. Ztschr. f. Russland Jg. 1884. — Kohlstock, Charité-Annalen Bd. **17**, 1892, p. 283 (subkutane und rektale Abführmittel). — Ellenberger, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. Bd. **13**, H. 1—2 (subkut. Abführmittel). — Herm. Baum, ebenda Bd. **19**, 1893, H. 6 u. Bd. **20**, 1894, H. 1, p. 2 (Citrullin u. Colocynthin). — W. E. Jennings, New York med. Journ. 1899, sept. 2.

12. Der eingedickte Saft der unreifen Eselsgurke, **Ecballium Elaterium Rich.** (Cucurb.) ist als Elaterin früher vielfach verwendet worden und wirkt analog dem Citrullin, nur schwächer. Die als Badeschwamm bei uns übliche Luffa bildet das Adernetz der Frucht einer anderen Gattung derselben Familie, deren Fruchtsaft ebenfalls

drastisch wirkt. Ich nenne **Luffa aegyptiaca Mill., Luffa acutangula Roxb.** in Südasien, **Luffa drastica Mart.** in Brasilien etc. Die Wurzel von L. acutangula wird im asiatischen Russland ebenfalls als Drasticum benutzt.

13. Von einheimischen Vertretern derselben Pflanzenklasse ist die wichtigste die Zaunrübe, Gichtrübe oder Teufelsrübe, **Bryonia alba L.** und **Bryonia dioica Jacq.**, welche als Volksmittel innerlich und äusserlich schon viel Schaden gestiftet hat. Die Früchte sind bei der Br. alba schwarz (Fig. 94), bei der Br. dioica rot. Ferner hat die

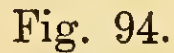


Fig. 94.



Bryonia alba. A Wurzel, B Blätter und Blüten, C Fruchtstand. 1 männliche Blüte, 2 im Längsschnitt; 3 weibliche Blüte, 4 im Längsschnitt; 5 u. 6 Frucht; 7 Same.

erstgenannte Art monöcische, die letztere diöcische Blüten. Die südeuropäische **Bryonia cretica L.** ist seit alters ebenfalls im Gebrauch und wirkt analog. Die Beeren von **Bryonia americana Lam.** und von **Bryonia africana Thunb.** werden in Westindien und Afrika als Hydragogum bei Hydrops gebraucht. Bei uns kommt namentlich die Wurzel der Gichtrübe als äusserliches Reizmittel für die Haut und als Drasticum und Abortivum innerlich zur Verwendung. Chemisch hat man in der Knolle unserer Bryonien nach den Untersuchungen meines Schülers Mankowsky zwei bittere Glykoside Bryonin und Bryonidin

zu unterscheiden, von denen das letztere, welches in den frischen Knollen reichlich vorhanden ist, sowohl die äussere Haut als die Schleimhäute bei direktem Kontakt stark reizt und nach der Resorption das Centralnervensystem lähmt, während das Bryonin ungiftig ist. Beide Glykoside werden beim Erhitzen mit verd. Mineralsäuren unter Wasseraufnahme zerlegt. Nach Walz entsteht dabei Bryoretin und Hydrobryoretin, nach Masson Bryogenin. Das zweite Glykosid erkennt Masson nicht an. Er nimmt statt seiner ein Harz Bryoresin an. Diesem schreibt er die drastische Wirkung der Droge zu.

Die **Sympt.** beim Menschen bestehen nach innerlicher Darreichung der Knolle oder der Beeren in Erbrechen, Durchfall, Leibschmerz, Dickdarmschmerz, blutigen Entleerungen. Der Tod kann nach Vorausgehen heftiger Krämpfe erfolgen. Bei unseren gewöhnlichen Versuchstieren trat meist primäre Lähmung des Centralnervensystems ein, während bei Pferden ein Stadium der Muskelstarre vorhergeht. Nach Petrescu soll die Bryonia starke Gefässkontraktionen machen.

Die **Sekt.** ergiebt Entzündung des Magens und des Dickdarmes.

Hinsichtlich des **Nachw.** ist von Wichtigkeit, dass das Bryonin meines Institutes in Chloroform und Aether unlöslich, Bryonidin aber leicht löslich ist. Letzteres kann daher mit diesen beiden Lösungsmitteln aus wässeriger Lösung (ohne Rücksicht auf die Reaktion) ausgeschüttelt werden. Amylalkohol und Isobutylalkohol nehmen beide Glykoside auf. Beide geben mit Schwefelsäure und Selenschwefelsäure eine kirschrote und mit Vanadinschwefelsäure eine blauviolette Färbung. Sehr gut zum Nachweis ist auch der sehr bittere Geschmack beider Stoffe zu brauchen. Ueber das Verhalten zu Tannin und zu Bleiacetat sei auf Mankowsky verwiesen.

Lit. Henricus Wolodzko, De materiis ad Elaterii ordinem pertinentibus. Diss.-Inaug. Dorpati Livonum 1857. — Pharm. Journ. and Trans. 1858, p. 542 (Kasuistik). — Lancet 1868, 9 may (Kasuistik). — Brit. med. Journ. 1883, II, p. 1067 (Kasuistik). — Abr. Mankowsky, Ueber Bryonia alba. Histor. Stud. aus dem pharmakol. Inst. zu Dorpat, herausg. von R. Kobert, Bd. 2 (Halle 1890), p. 143 (dort auch weitere Lit.). — Z. Petrescu, Bryonia alba, ein neues Antihaemorrhagicum. Bukarest 1888 u. Ther. Gaz. 1889, p. 45. — Masson, Journ. de Pharm. et de Chimie [5 sér.] 27, 1893, p. 300. — Anger, Veter. Rec. 1899, citiert bei Fröhner, p. 329 (Verg. von 7 Pferden). — Dragendorff, Heilpflanzen, p. 650.

14. In sämtlichen Teilen des Gottesgnadenkrautes, **Gratiola officinalis L.** (Scrophulariaceae), sind nach Walz zwei Glykoside, Gratiolin und Gratiosolin, sowie einige andere Stoffe (Gratiolacrin) enthalten, von welchen das Gratiosolin der Pflanze, sowie ihrem Dekokte und den Extrakten stark drastische und entzündungserregende Wirkung auf die Magendarmschleimhaut verleihen soll. Das Gratiolin soll ungiftig sein; Gratiosolin wirke vom Magen und vom Blute aus. Imbert & Taichèfre wollen statt des Gratiosolins eine andere Substanz, Gratiolinin, gefunden haben. Retzlaff hat ein amorphes Glykosid und ein Diglykosid Gratiolin $C_{43}H_{70}O_{15}$ in Krystallen dargestellt, welches bei unvollkommener Spaltung Gratioligenin, bei vollkommener aber Gratiogenin liefert. Unsere Abb. Fig. 95 zeigt die blühende Pflanze, sowie die einzelnen Teile der Blüte. Die Lit. der verschiedensten Länder kennt einzelne Vergiftungen durch das als Volksmittel beliebte Dekokt.

Die **Sympt.** bestanden bei Menschen und Tieren in Erbrechen, heftigem Durchfall, oft mit Koliken und Entleerungen von Blut,

Fig. 95.



Gratiola officinalis L.

Zuckungen, Krämpfen, Ohnmacht, Kollaps. Auch Abort und tödlicher Ausgang wurden beobachtet. Martin Wagner wies nach, dass das Gratiosolin in der That vom Magen und vom Blute aus die Magendarmschleimhaut entzündet. Nach R. Boehm wirkt das amorphe Glykosid nur mild abführend und das Retzlaffsche Gratiolin überhaupt nicht.

Nachw. Das Gratiolin lässt sich aus saurer Lösung durch Benzin und durch Chloroform ausschütteln. Der Verdunstungsrückstand schmeckt sehr bitter. Zur Reinigung wird er aus der Lösung in abs. Alkohol mit Aether niedergeschlagen. Schwefelsäure färbt ihn erst orange, dann schön rot, Fröhdes Reagens erst orange, dann braun und grün; Schwefelsäure und Brom färben grünbraun, dann braun; rauchende Salpetersäure löst orange und lässt auf Wasserzusatz eine gallertige Ausscheidung erfolgen. Die Lösung in Schwefelsäure fluoresziert prachtvoll. Gratiosolin ist ebenfalls in Alkohol leicht und in Aether gar nicht löslich. Es ist aber in kaltem Wasser leicht löslich. während Gratiolin darin schwer löslich ist.

Lit. Walz, Jahrbuch d. Pharm. Bd. **14**, p. 20; Bd. **21**, p. 1; Bd. **24**, p. 4; Neues Jahrbuch der Pharm. Bd. **10**, p. 65. — Orfila-Krupp, Tox. Bd. **2**, p. 125. — Reil, Mat. med. der reinen Pflanzenstoffe 1857, p. 190. — H. Imbert & Ch. Taichère, Bull. de Pharm. du Sud-Est 1902, p. 349; Bull. des sc. pharmacol. 1902, Nr. 7, p. 215. — Retzlaff, Arch. der Pharmazie Bd. **240**, 1902, p. 561.

15. Verschiedene der Gratiola nahestehende Scrophulariaceen, wie **Melampyrum pratense L.** und **M. nemorosum L.**, der Wachtelweizen, **Rhinanthus major Ehrh.** und **Rh. Alectorolophus Pollich**, der Klappertopf, **Rh. minor Ehrh.**, der Hahnenkamm etc. kommen als Verunreinigung des Getreides vor, und ihre Samen werden nicht selten mit verbacken. Dieselben enthalten ein, nach Lehmann ungiftiges, nach anderen Autoren den Darmkanal reizendes und das Gehirn lähmendes Glykosid, das Rhinanthin. Bei Schafen und Pferden wurde Magendarmentzündung, Blutharnen und Hirnhyperämie, ja Hirnblutungen von Czako und von Mesnard wahrgenommen.

Nachw. Das Rhinanthin ist an sich farblos, aber durch Kochen mit angesäuertem Alkohol wird es in blaugrünes Rhinanthocyan und Zucker zerlegt. Auch durch langes Liegen der Samen oder des damit verunreinigten Mehles sowie durch den Backprozess tritt eine Blaufärbung ein. Der saure Alkoholauszug hat ein mit Indigo fast identisches Spektralband zwischen C und D. Alkalien färben die Lösung erst rot, dann gelb.

Lit. siehe bei K. B. Lehmann, Arch. f. Hygiene Bd. **4**, 1886, p. 149 und bei Fröhner, Tox. p. 294.

16. Die Familie der Windengewächse, Convolvulaceae, enthält Dutzende von Arten mit drastischer Wirkung. Von den zu diesem Zweck arzneilich gebrauchten und gelegentlich in zu grossen

Dosen gemissbrauchten Drogen nenne ich als wichtigste die aus Mexiko kommende Jalappe, Tubera Jalapae, von 1) **Ipomoea Purga Heyne** (Fig. 96). Sie enthält ca. 9 % eines abführenden Harzes, Resina Jalapae. Dieses verdankt seine Wirksamkeit einem Glykoside, dem Convolvulin. Die Wurzelknolle der 2) **Ipomoea orizabensis Ledan.** enthält das chemisch dem Convolvulin nahe verwandte Jalapin. Das in 3) **Convolvulus Scammonia L.** enthaltene Scammoniumharz wirkt durch das mit Jalapin identische Scammonin. Die Turpithwurzel

Fig. 96.



Ipomoea Purga.

von 4) **Ipomoea Turpethum R.Br.** enthält das ebenfalls mit Jalapin identische Turpethin. Die 5) **Ipomoea hederacea Jacq.** s. **Pharbitis Nil Chois.** enthält in der Wurzel und wohl auch in den als Kalandanasamen arzneilich gebrauchten Samen das mit dem Convolvulin isomere Pharbitisin. In der 6) **Ipomoea fastigiata Sweet** s. **Ip. pandurata Meyer** findet sich das verwandte Ipomoein. Nach Versuchen, welche Scheuber in meinem Institute gemacht hat, wirken Convolvulin, Jalapin, Scammonin, Turpethin und Ipomoein einander sehr ähnlich und zwar bei Fleischfressern besser abführend als bei Pflanzenfressern. Bei Versuchsmenschen wirkte Convolvulin am stärksten

und Jalapin am schwächsten. Die Wirksamkeit des Convolvulins wurde bei unseren Versuchen durch die Anwesenheit von Alkalikarbonat und von Seife unterstützt. Das Alkali zersetzt zwar alle diese Glykoside; aber im Zersetzungsstadium wirken sie gerade am besten. Offenbar ist die Zerlegung im Darmkanal eine quantitative, denn es gelang uns weder im Kot noch im Harn die Glykoside wiederzufinden. Diese Glykoside sind sehr zersetzliche Säureanhydride. So geht nach Kromer das Convolvulin unter Wasseraufnahme bei Einwirkung von Alkali erst in Convolvulinsäure und dann in Methyläthylessigsäure über. Bei subkutaner Einspritzung von convolvulinsaurem Natrium tritt keine Giftwirkung ein, und im Harn findet sich die Substanz als Convolvulinsäure und Convolvulinolsäure wieder. Die tiefgreifende Zersetzung findet also nur im Darmkanal, wohl unter Einwirkung der alkalischen Verdauungssäfte und der Pankreasenzyme statt. Die letale Dose des Convolvulins bei innerlicher Eingabe beträgt bei Kaninchen 1 g. Bei der Sektion fanden wir Magengeschwüre und subperitoneale Blutaustritte, hauptsächlich am Coecum und Kolon. Im Gegensatz zu allen genannten bei uns nur als Drogen importierten Pflanzen ist 7) die Flachsseide, **Cuscuta europaea L.**, ein bei uns schmarotzendes Unkraut auf Klee, Hopfen etc. Früher wurde sie als Volksabführmittel vielfach verwandt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass sie ein dem Convolvulin verwandtes Glykosid enthält. Einem Berichte von Glocke zufolge gingen 5 Ferkel, welche Flachsseide (auf Klee) gefressen hatten, unter Zuckungen und Lähmung zu Grunde. Die Sektion ergab starke Schwellung der Schleimhaut des Kolon und Blutaustritte in dieselbe.

Nachw. Man hat den bei Kromer und Scheuber sich findenden Angaben zu folgen. Die Samen der Kleeseide bleiben im Darmkanal keimungsfähig und können daher zum Zweck der Identifizierung gezüchtet werden.

Lit. R. Buchheim, Arch. d. Heilkunde Jg. 1857, p. 424. — Köhler & Zwicke, Buchners neues Repert. der Pharm. **18**, 1869, p. 450. — Nik. Kromer, Pharm. Ztschr. f. Russland Jg. **31**, 1892, p. 626; Jg. **32**, Nr. 1; Jg. **33**, 1894, Nr. 1—7. — Derselbe, Ztschr. d. allg. Oesterr. Ap.-Vereins Jg. 1895, Nr. 18—25 u. Jg. 1896, Nr. 11—12. — Derselbe, Arch. der Pharmazie Bd. **234**, 1896, p. 459 u. Bd. **239**, 1901, p. 373, 384 u. 389. — M. Hoehnel, Arch. der Pharmazie Bd. **234**, 1896, H. 9. — Johannes Müller, Ueber das Verhalten des Convolvulins und Jalapins im Tierkörper. Diss. Dorpat 1885. — Alex. Löwenton, Unters. über den Einfluss einiger Abführmittel und der Klysmata auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle sowie über deren Wirkung bei Galleabwesenheit im Darme. Diss. Dorpat 1891. — J. Dombrowski, Exp. Unters. über den Einfluss einiger Abführmittel auf Sekretion u. Zusammensetzung der Galle sowie über deren Wirkung bei Galleabwesenheit im Darme. Diss. Dorpat 1891. — Ad. Scheuber, Ueber die Wirkung einiger Convolvulaceenharze. Diss. Jurjew 1894. — Fröhner, p. 259. — Dragendorff, Heilpflanzen, p. 553—558 (mit weiterer Lit.).

17. Einige noch wenig untersuchte drastisch wirkende Pflanzen mögen hier zum Schluss noch kurz angeführt werden. Die ganze Familie der Kugelblumen, Globulariaceae, von denen ich als Beispiel 1) **Globularia Alypum L.**, 2) **Glob. nudicaulis L.**, 3) **Glob. vulgaris L.** und 4) **Glob. cordifolia** als in Mitteleuropa einheimisch nenne, enthalten ein von Walz entdecktes drastisches Glykosid Globularin $C_{15}H_{20}O_8$, welches nebenbei aber auch noch digitalinartige Wirkung auf das Herz und den Blutdruck ausübt. Auch das durch Spaltung des Globularins entstehende, zum Teil präformierte Globularetin

C_9H_6O wirkt noch erheblich drastisch. Endlich ist auch noch Mannit in den Globularien anwesend und wirkt abführend. Von Heckel, Moursou & Schlagdenhauffen liegen wichtige Versuchsreihen über diese aus den Blättern der in Frankreich einheimischen Globularien dargestellten Stoffe vor. Das Globularetin ist danach ein Derivat der Zimtsäure. Eine Dose von 0,65 g Globularin wirkt beim Menschen beschleunigend und vertiefend auf die Atmung, bedingt allgemeine Mattigkeit, Schwindel, Kopfschmerz, Frösteln, Schüttelfrost, Sinken der Pulsfrequenz und der Temperatur. Die entsprechende Dose der Mutterdroge macht erheblichen Durchfall. Bei subkutaner Einspritzung von Globularin entstehen an der Einstichstelle Oedem und Blutaustritte. Solche Blutaustritte entstehen sekundär aber auch an anderen Körperstellen. In Frankreich ist eine Globulariatinktur, welche mehr Globularetin als Globularin enthält, unter dem Namen Teinture prasoide bei Rheumatismus, Gicht, Urämie, ja selbst bei Abdominaltyphus im Gebrauche.

In der Rinde der bei uns als Kletterpflanze an Häusern und Lauben ihrer Reichblütigkeit wegen gern gezogenen **Glycine sinensis Sims.** s. **Wistaria sinensis D.C.** (Papilionaceae) und zwar sowohl in der blassbläulichen als in der weissblühenden Varietät findet sich ein giftiges Harz und ein ungeprüftes Glykosid Wistarin. Beide zusammen machen Brechdurchfall mit nachfolgendem Kollaps. Auch Blüten und Samen sind nicht ungiftig. Die nahe verwandte Sojabohne, **Glycine Soja Sieb.** s. **Soja hispida Mönch.**, enthält reichliche Mengen eines Fettes, welches den Bohnen drastische Wirkungen verleiht. Bekanntlich wird aus dem Bohnenmehl die Sojasauce dargestellt. Ueber die nahe verwandte Robinia wird bei den Blutgiften gesprochen werden. Sämtliche botanisch auch hierher gehörigen Tephrosien, wie z. B. **Tephrosia toxicaria Pers.** in Westindien und **Tephr. piscatoria Pers.** in Indien wirken lokal reizend und innerlich drastisch. Sie werden seit alten Zeiten als Pfeilgifte, Fischgifte, Darmentleerungsmittel, Hautreizmittel etc. benutzt. Der in dieselbe Pflanzengruppe gehörige, bei uns in Anlagen sehr häufig gezogene Blasenstrauch, **Colutea arborescens L.** und **Col. cruenta Dryand.**, enthält in Blättern und Samen ein Drasticum. Ob dies die von Barbey dargestellte Coluteasäure ist, ist mir nicht bekannt.

Blätter, Stengel und Beeren des bei uns einheimischen Epheus, **Hedera Helix L.** (Araliaceae), enthalten einen lokal reizenden, äusserlich analog dem Rhus toxicodendron (vergl. S. 511) wirkenden und innerlich den Magen und Darm entzündenden Stoff, gegen den einzelne Menschen allerdings immun sind. Namentlich die Beeren haben schon oft bei Kindern Brechdurchfall hervorgerufen. Hier sitzt das Gift nach Al. Jandouis im Harz der Pulpa und in der adstringierenden Substanz des Fruchtfleisches. Ob das darin enthaltene Glykosid Helixin das Wirksame ist, weiss ich nicht. Es darf nicht mit dem Glykosid Helicin $C_{13}H_{16}O_7$ verwechselt werden, welches ein Oxydationsprodukt des Salicins vorstellt und kaum giftig ist.

Aus der Familie der Geissblattgewächse, Caprifoliaceae, nenne ich mehrere als hierher gehörig. Die Frucht der einheimischen Hundskirsche **Lonicera Xylosteum L.**, welche von Kindern oft schon gegessen wurde, macht Brechdurchfall, Konvulsionen und Stupor. Das

Gleiche gilt von der aus Japan stammenden **Lonicera brachypoda D.C.** Die Beeren der anderen Arten sind viel weniger giftig. Wurzel, Stengel und Beeren der nordamerikanischen Topfbeere, **Symphoricarpus orbiculata Mönch**, und die weissen Beerenfrüchte unserer Schneebeere, **Symphoricarpus racemosa Michx.**, sollen in einzelnen Fällen auf Haut und Darmkanal von Kindern wie ein Acre gewirkt haben, sind jedoch für Tiere kaum giftig. Blätter und Früchte des in Gärten beliebten Schneeballs, **Viburnum Opulus L.**, dienen in China als Brechmittel und Abführmittel. Die Blätter der Schwindelbeere, **Viburnum Lantana L.**, veranlassten bei Kindern Blutharnen. Die Beeren des bei uns unter dem Namen Laurus-Tinus bekannten Bastardlorbeers, **Viburnum Tinus L.**, wirken ebenfalls drastisch und wurden deswegen früher in der Apotheke vorrätig gehalten. Die frische Wurzelrinde des Holunder, **Sambucus nigra L.**, bewirkt Brechdurchfall; Blüten, Blätter und Früchte sind als Diaphoreticum und Hydragogum im Gebrauche. Nach Malméjac findet sich in der Rinde neben dem drastischen Harze auch noch ein Alkaloid und ein spezifisch riechendes Oel. Die Beeren, Wurzel und Blätter des Zwergholunder oder Attich, **Samb. Ebulus**, wirken ebenfalls drastisch.

Die Beeren des Hartriegel, **Ligustrum vulgare L.** (Oleaceae), sollen mehrmals Magendarmentzündung hervorgerufen haben. Das in dieser Pflanze wie auch im spanischen Flieder, **Syringa vulgaris L.**, enthaltene Glykosid Syringin s. Ligustrin ist ungiftig. Ob das daneben vorhandene Ligustron die Giftigkeit bedingt, ist mir nicht bekannt.

Aus der schon S. 527 einmal erwähnten Familie der Umbelliferae werden wir die giftigsten Vertreter erst bei den Nervengiften kennen lernen. Hier in unsere Gruppe gehört vielleicht das der Mittelmeerflora angehörige Steckenkraut, **Ferula communis L.**, dessen Kraut und Wurzel im frischen Zustande im Februar und März ein noch nicht isoliertes Gift enthält, welches bei Weidetieren nach Brémond hämorrhagische Entzündung des Magendarmkanals, Blutaustritte in die Harnwege und in andere Organe veranlasst und 98% der erkrankten Tiere tötet. Bei Menschen hat man diese Pflanze als Volksarzneimittel verwendet; sie soll dabei häufig Dermatitis erzeugen. Ich betone, dass sämtliche Angaben der Nachprüfung bedürfen. Eine andere Dolde, **Chaerophyllum temulum L.**, der Taumelkerbel, auch Kälberkropf genannt, enthält das nur wenig untersuchte Chaerophyllin und wirkt dadurch in hohem Grade entzündlich reizend auf den Intestinaltraktus, nebenbei aber auch narkotisch-lähmend auf das Gehirn. Die Lit. weiss von Vergiftung von Kühen und Schweinen. Die Sympt. bestehen in Taumeln, Pupillenerweiterung, Durchfall, Tenesmus, allgemeiner Lähmung. Bei der Sekt. fand sich ausnahmslos eine Entzündung des Magens oder auch des Darmes vor. Auch **Sium latifolium L.**, der breitblätterige Wassermerk, wirkt ganz ähnlich und hat dadurch zu Verg. von Kindern Anlass gegeben. Das wirksame Prinzip ist nicht bekannt. Weiter nenne ich **Hydrocotyle vulgaris L.**, den gemeinen Wassernabel, welcher auf Moorwiesen wächst. Er enthält ein als Vellarin bezeichnetes Acre, welches bei Haustieren schon mehrfach Gastroenteritis, sowie auch Blutharnen veranlasst hat. Drei verwandte Arten anderer Länder wirken analog.

Die als Gartenpflanze sehr beliebte Pfingstrose oder Gichtrose, **Paeonia officinalis** (Ranunculaceae), sowie die ihr nahestehenden Spezies **Paeonia corallina Retz.** und **Paeonia peregrina Mill.** enthalten in Blüten und Samen einen Gastroenteritis erzeugenden Stoff unbekannter Art. Ueber andere Ranunculaceen ist schon S. 512—514 gesprochen worden.

Von der Familie der Compositae ist schon oben (S. 531) die Rede gewesen. Eine recht unklare Vergiftung durch den in diese gehörigen Wiesenbocksbart, **Tragopogon pratensis L.,** beschrieb Schaal. Bei Esslingen hatte ein Knabe grössere Mengen dieser Pflanze wohl mit der Wurzel nüchtern zu sich genommen und bekam Erbrechen, Anschwellung des Gesichtes, Gesichtsfeldverdunklung, starke Pulsverlangsamung. Erst nach 9 Tagen erfolgte Genesung. Die Wurzel ist als Apertivum früher arzneilich gebraucht worden.

Lit. Ed. Heckel, J. Moursou & F. Schlagdenhauffen, Compt. rend. 95, 1882, p. 89 u. 196 (Botanisches, Chemisches und Therapeutisches über Globularien). — Heckel, Gaz. hebd. de méd. 1882, Nr. 25—26 (dasselbe). — Derselbe, Ann. de Chim. et de Pharm. 1883, 67 (dasselbe). — Derselbe, Pharm. Post 1894, Nr. 13, p. 133 (Auszug aus einer Monographie über Globularien).

Ottow, New. Tijdscr. v. Pharm. 1886, p. 207 (Glycine). — Thomson, Untersuchung eines Fischgiftes. Diss. Dorpat 1882 (Tephrosia). — Raue, Untersuchung eines Fischgiftes. Diss. Dorpat 1889 (Tephrosia). — Barbey, Union pharmac. 1895, 36, p. 389 (Colutea).

Dragendorff, Heilpflanzen, p. 503—504 (Lit. zu Helix). Siehe auch Ther. Gaz. 1886, p. 282. 491, 570, 636, 637, 714 (über dasselbe).

Newton, Pharm. Journ. and Trans. 1889, Nr. 979, p. 783 (Symphoricarpus orbiculata). — Herrmann & Tollens. Ann. de Chem. u. Pharm. 1885, p. 50 (Schneebeere). — Wehmer, Bot. Ztg. 1891, p. 145 (Schneebeere). — Malméjac, Journ. de Pharm. et de Chim. **14**, 1901, p. 17 (Sambucus nigra).

Schaal, Württembergisches ärztl. Korresp.-Bl. 1891, 30. Sept.

6. Pflanzen mit bandwurmwidrigen reizenden Stoffen.

1. In dem frischen Wurzelstock des Johanniskrautes oder Wurmfarns, **Aspidium Filix mas Sw.,** findet sich ein Gemisch von Stoffen, welches in das ätherische Extrakt übergeht und gelegentlich schwere Vergiftungserscheinungen und grobe anatomische Veränderungen macht und daher hier mit besprochen werden muss. Während man früher glaubte, dass nur eine wirksame Substanz, nämlich die Filixsäure, vorhanden sei, haben eingehende Versuche namentlich von Boehm nach der chemischen und von Straub nach der pharmakologischen Seite hin dargethan, dass neben der Filixsäure $C_{34}H_{38}O_{12}$ noch Flavaspidsäure $C_{24}H_{28}O_8$, Albaspidin $C_{25}H_{32}O_8$, Aspidinol $C_{12}H_{16}O_4$ etc. vorhanden sind. Bei der Reduktion dieser Stoffe mit Zinkstaub entstehen als einfache Bausteine dieser Substanzen Phloroglucin, Methylphloroglucin, Dimethylphloroglucin, sekundäres Dimethylphloroglucin und Trimethylphloroglucin einerseits und Normalbuttersäure andererseits. Diese Säure ist an die Phloroglucine ketonartig gebunden. Die nächst höheren Abbaustufen sind dementsprechend Ketobutyrophloroglucine, d. h. Phloroglucinbutanone. Während das Aspidinol ein einfaches Butanon ist, sind Flavaspidinsäure und Albaspidin Kondensationsprodukte zweier Butanone und die Filixsäure von drei Butanonen. Kraft in Basel will sieben in

diese Gruppe gehörige wirksame Substanzen aus dem Extrakt isoliert haben, nämlich ausser den vier oben genannten noch Flavaspidinin, Filixnigrin und eine amorphe Säure, welche er Filmaron nennt, und die vier Phloroglucinbutanone enthalten soll. Die reinen von Straub untersuchten Substanzen Boehms wirken sämtlich als Protoplasmagifte und zwar besonders energisch gegenüber den Muskelzellen der Würmer und Mollusken. In dem Extrakt, wie es ärztlich verwandt wird, wird das Zustandekommen der Wirkung der genannten Substanzen und vielleicht noch anderer noch nicht isolierter wesentlich unterstützt durch die Lösung in dem der Droge zukommenden fetten Oele. Als Pulver trocken eingegeben wirken diese Stoffe, wie ich nach Versuchen an Menschen schon vor 13 Jahren für die Filixsäure angegeben habe, und wie auch Straub an Katzen bestätigt hat, sehr unzuverlässig und oft gar nicht. Ich habe weiter schon damals, gestützt auf zahlreiche Versuche an niederen Tieren, betont, dass die wenn auch noch so kleine Menge von ätherischem Oel, welche in der Droge enthalten ist, die Wirksamkeit ebenfalls steigert. Ganz unerklärt dagegen ist, wie ich schon damals behauptet habe und noch heute behaupten muss, dass das Extrakt eines aus den Ostseeprovinzen Russlands und zwar namentlich aus der Gegend von Wolmar stammenden Filixrhizoms eine mindestens fünfmal so starke Wirkung hat als das unter denselben Kautelen dargestellte deutsche. Auch das skandinavische wirkt stärker als das deutsche, während das französische schwächer wirkt. Als erlaubte Dosen gelten daher in den russischen Ostseeprovinzen 1,0—1,5 g, in Skandinavien 3—4 g, in Deutschland 7—10 g und in Frankreich 10—15 g. Vergiftungen kommen leider in allen diesen Ländern gelegentlich vor und scheinen teils auf Idiosynkrasie zu beruhen, teils durch Anwesenheit von Fetten im Darmkanal zu stande zu kommen. Namentlich die nachträgliche Darreichung von Ricinusöl möchte ich, so oft sie auch ohne Schaden angewendet worden ist, als gefährlich bezeichnen. Von Zusammenstellungen der Vergiftungskasuistik nenne ich die von Sidler-Huguenin, der bis 1898 schon 78 schwere Fälle zusammenstellen konnte, von denen 12 letal verliefen. Rost konnte bald darauf noch weitere 8 Fälle, von denen einer tödlich endete, hinzufügen. Die Vergiftungserscheinungen, welche an Menschen wie Tieren übereinstimmend beobachtet sind, lassen sich ätiologisch in 3—5 Gruppen zusammenfassen, nämlich in solche, welche auf gastrointestinaler Reizung, in solche, welche auf Blutschädigung und in solche, welche auf Opticusatrophie beruhen. Oft kommen aber auch noch solche hinzu, welche auf Lähmung des Centralnervensystems, und solche, welche auf schwerer anatomischer Schädigung der Niere und Leber beruhen.

Sympt. Spätestens einige Stunden nach der Darreichung des Mittels stellen sich Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfall ein. Diese Erscheinungen können nach einigen Stunden wieder schwinden oder sie verschlimmern sich, indem der Durchfall blutig wird, bei jeder Entleerung zu Ohnmacht führt und mit Herzschwäche und Dyspnöe verbunden ist. In seltenen Fällen geht der endgültigen Lähmung des Gehirns und Rückenmarks konvulsivisches Zucken der Extremitäten voraus. In einem von Dammer beobachteten Falle hat Tetanie be-

standen. Falls sich die Vergiftung hinzieht, wird meist Ikterus beobachtet. Diese Gelbsucht ist der Ausdruck einer von dem Extrakt bewirkten Blutzersetzung, die nach Grawitz auf Hämolyse beruht. Die am Blute von Menschen von Grawitz gemachten Beobachtungen konnte Georgiewsky bei Kaninchen wenigstens nach subakuter Vergiftung bestätigen. Das Hämoglobin nahm dabei deutlich ab und dementsprechend traten in Leber, Milz und Knochenmark Hämosiderinschollen auf. Schwere degenerative Entzündung der Magenschleimhaut, Nierenentzündung mit Albuminurie und Leberdegeneration sind ebenfalls in einzelnen Fällen durch das Filixextrakt herbeigeführt worden. Ueber Sehstörungen haben uns sorgfältige Beobachtungen von Sidler-Huguenin, von Uhthoff und anderen belehrt. Nach Katayama & Okamoto kommen solche bei 32,5 % der durch das Extrakt erkrankten Menschen vor, nach Maj bei 3 % derselben völlige Erblindung. Nach Sidler-Huguenin jedoch trat unter 78 durch das Extrakt Erkrankten bei 18 Personen doppelseitige und bei 15 einseitige dauernde Erblindung ein; bei 5 weiteren Kranken blieb die Sehschärfe dauernd herabgesetzt, bei 4 anderen kam es zu vorübergehender Erblindung. Nach Lewin & Guillery liegen Berichte über 90 Vergiftungsfälle vor, von denen 64 % auch Sehstörungen aufwiesen, also ein sehr hoher Prozentsatz. Nach Okamoto und anderen lässt sich Filixamaurose auch an Tieren durch das Extrakt herbeiführen, und zwar an Hunden und Kaninchen, aber nur bei 30 % der Tiere. Die anatomische Untersuchung der Tiere, welche blind geworden waren, ergab Opticusatrophie. Darüber, ob zentrale oder periphere Teile der Sehbahn zuerst befallen werden, herrscht unter den Augenspezialisten keine Einigkeit, indem in neuester Zeit Nuel, der Hauptverfechter der Ansicht von der nur sekundären Beteiligung des Sehnerven, zu der entgegengesetzten Meinung gekommen ist, d. h. er nimmt nunmehr an, dass die ersten Veränderungen in den Nervenfasern sich abspielen. Nach Lewin & Guillery giebt es zweifellos einzelne Fälle, in denen die Filixamaurose als eine zentrale aufzufassen ist, und wieder zahlreiche andere, in denen der Prozess sicher als ein peripherer angesehen werden muss. Nach Uhthoff und nach Rost ist die Filixatrophie des Opticus peripherer Natur, da die ophthalmoskopischen Erscheinungen, die schnelle Entwicklung der Opticusatrophie, das Vorkommen einseitiger Erblindung, die dauernde Amaurose bei Abwesenheit sonstiger Gehirnerscheinungen, das oft völlige Fehlen der Pupillenreaktion auf Licht bei amaurotischen Augen und erweiterten Pupillen dies beweisen sollen. In erster Linie wirke das Gift auf die optischen Leitungsbahnen und sodann auf die Ganglienzellen der Retina; in zweiter Linie sollen wie bei der Chininamblyopie Zirkulationsstörungen und Gefässanomalien mit in Betracht kommen. Nach Fröhner findet sich bei durch Filix zu Tode gekommenen Haustieren hämorrhagische Entzündung des Magens und Dünndarms, Oedem des Gehirns und Rückenmarkes, Hydrocephalus internus und externus, Hydrorrhachis, Retinalblutungen, parenchymatöse Nephritis mit Zylindrurie und Albuminurie, hämorrhagische Cystitis, Anschoppung der Leber und Milz, sowie Lungenödem.

Ther. Ich warne vor der von Gerhardt als noch erlaubt bezeichneten Dose von 14—16 g des Extraktes; man erhöhe die Wirkung

einer kleineren Dose durch Zugabe, z. B. von Thymol oder von einem ätherischen Oele oder auch von Chloroform. Die Gefährlichkeit der nachherigen Darreichung von Ricinusöl wird zur Genüge dadurch bewiesen, dass dieses Oel in 57 % der Fälle, wo Vergiftung eintrat, gegeben worden war. In vielen Fällen gelingt es, den Bandwurm durch relativ ungefährliche Mechanica, wie frische Kürbiskerne, Kupferoxyd, Zinnfeile, Eisenfeile etc., zu entfernen. Auch Anchylostomum lässt sich durch eine Kombination von wenig Filixextrakt mit Thymol abtreiben. Dass man das Filixextrakt nicht 2 Tage hintereinander geben darf, ist selbstverständlich; eine Reihe schwerer Vergiftungen beruhen auf dieser Wiederholung. Wenn einige Autoren das Extrakt nur bei vollem Magen nehmen lassen, so möchte ich dieser wohlgemeinten Regel doch widersprechen, da der Magen keines der Butanone resorbiert, wohl aber durch die Mageningesta die Wirkung auf den Wurm bedeutend abgeschwächt wird. Ob die von Kraft & Jaquet empfohlene Kombination von 0,7 Filmaron mit 2 g Chloroform und etwas Ricinusöl sich dauernd als ungiftig erweisen wird, bleibt abzuwarten. Im Extrakt machen Filmaron und Filixnigrin die Hauptmenge der Butanone aus, denn sie betragen 11 % des Extraktes, während die Filixsäure nur 3,5 %, die Flavaspidsäure 2,5 %, das Aspidinol und Flavaspidinol je 0,1 % und das Albaspidin nur 0,05 % beträgt. Wie unrichtig es war, die Gesamtwirkung des Filixextraktes auf Filixsäure zu beziehen und durch diese in krystallisiertem Zustande ersetzen zu wollen (Poulsson), geht aus dem Vorstehenden zur Genüge hervor. Bei eingetretener Vergiftung entleere man Magen und Darm und mache Organismuswaschung. Bei Kollapszuständen ist Kampferöl subkutan von Nutzen.

Nachw. Wie oben schon erwähnt wurde, spaltet der Organismus nach Straub die Butanone. Bocchi, der aus vergifteten Tieren die Filixsäure wiederzugewinnen suchte, bestätigte ebenfalls, dass ein nicht unbeträchtlicher Teil derselben rasch gespalten wird. Ebenso wirkt Fäulnis rasch zersetzend auf die Säure ein. Trotzdem konnte Bocchi aus den getrockneten und dann pulverisierten Tierorganen durch Extraktion mit Aether-Alkohol und Reinigung mittels Schwefelkohlenstoff die Säure wenigstens zum Teil wiedergewinnen. Im Urin fand er weder die Säure noch ihre Spaltungsprodukte. Ueber die Reaktionen der Butanone sei auf Boehm verwiesen. Das Filmaron $C_{47}H_{54}O_{16}$ enthält nach Kraft vier Phloroglucinbutanongruppen in diphenylmethanartiger Bindung. Seine Zerlegung liefert Filicinsäure, Filicinsäurebutanon, Aspidinol, Methylphloroglucinmonomethyläther, Phloroglucin, Mono-, Di- und Trimethylphloroglucin und Buttersäure. — Eine Methode der quantitativen Bestimmung der sogen. Filixsäure in Drogen haben Daccomo & Scoccianti ausgearbeitet.

Lit. Carlblom, Ueber den wirksamen Bestandteil des ätherischen Farnkrautextraktes. Diss. Dorpat 1866. — Rulle, Ein Beitrag zur Kenntnis einiger Bandwurmmittel. Diss. Dorpat 1867. — J. Krauss, Württemb. ärztl. Korr.-Bl. 1879, p. 243. — H. Vierordt, ebenda 1881, p. 276. — Maj, Virch. Jbt. 1881, I, p. 398. — Menche, Z. f. kl. M. Bd. 6, 1883, p. 161. — Mason, Brit. med. Journ. 1882, II, p. 1035. — Fuchs, W. m. Bl. 1884, p. 1574. — Bayer, Prag. m. W. 1888, p. 440. — Quirll, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Extractum filicis maris. Diss. Berlin 1888. — Prevost & Binet, Revue méd. de la Suisse Romande 1891, p. 269. — Poulsson, Arch. exp. P. Bd. 29, 1891, p. 1 u. Bd. 35, 1895, p. 97. — R. Kobert, Pharm. Post 1892, Dec. — M. Gallas, Ueber Filixsäure und Filicin. Diss. Erlangen 1894 (Angaben von Poulsson werden widerlegt). — E. Grawitz, B. kl. W. 1894, Nr. 52 (Filixikterus). — Katayama & Okamoto, Vj. f. gerichtl. M. [3. Serie] Bd. 8, 1894, Suppl., p. 148 (Tabelle der

Kasuistik). — Inouye, ebenda citiert (Blindheit mit Glaskörpertrübung, später Staar). — Kono, ebenda citiert (Blindheit). — Okamoto, ebenda Bd. 19, 1900, p. 76 (histologische Veränderungen des Sehnerven). — Arth. Hausmann, Arch. der Pharm. Bd. 237, 1899, p. 544 (Extr. Filic. mar. aeth.). — R. Boehm, Liebigs Annalen Bd. 301, 1898, p. 171; Bd. 302, 1898, p. 171; Bd. 307, 1899, p. 249; Bd. 318, 1902, p. 230. — Derselbe, Arch. exp. P. Bd. 38, 1896, p. 35. — Daccomo, Bolletino chimico farm. 19, 1896, p. 577. — Icaro Bocchi, ebenda 20, 1896, p. 609 (Nachweis). — G. Daccomo & L. Scoccianti, Annali di Chim. e di Farmacol. 23, 1896, p. 222. — F. Düsterbehn, Apoth.-Ztg. 1898, Nr. 81—84 (gute Zusammenstellung). — Georgiewsky, Zieglers Beiträge Bd. 24, 1898, p. 1. — Karl Walko, D. Arch. f. kl. M. Bd. 63, 1899, p. 348. — E. Grawitz, M. m. W. 1899, Nr. 38, p. 1237. — Nuel, Arch. d'ophthalm. 16, 1896, p. 479; Congrès internation. de méd. Paris 1900. — F. Dammer, M. m. W. 1900, Nr. 46, p. 1587 (Filixtetanie). — Sammlung gerichtlicher Entscheidungen; Beilage z. d. Veröff. d. Kaiserl. Gesundheitsamtes 1900, II, p. 200 u. 231 (Verg. durch einen Heildiener). — Drogistenztg. 1900, p. 992 (Tod durch das Mittel des Bandwurmdoktors Horn). — Gotthilf, M. m. W. 1901, Nr. 27, p. 1096. — Otto Matzdorff, Apoth.-Ztg. 1901, Nr. 27—31, p. 233—273 (Wertbestimmung des Rhiz. Filicis). — O. Linde, ebenda Nr. 54—55. — Sidler-Huguenin, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1898, Nr. 17. — Uhthoff, Graefe-Saemisch, Handbuch der ges. Augenheilk. Lief. 32—34 (Augengifte, mit Aufzählung von 34 Publikationen über Filix). — Straub, Arch. exp. P. Bd. 48, 1902, p. 1. — Rost, Encykl. Jahrb. [N. F.] Bd. 2, Farnwurzel. — Fröhner, Mh. f. prakt. Tierheilk. Bd. 1 und Lehrb. d. Tox. p. 279. — Penndorf, Apoth.-Ztg. 1903, Nr. 17. — Haberkamp, Ther. Mh. 1903, Nr. 11, p. 599; W. f. Ther. u. Hyg. des Auges 1903, Nr. 38, p. 302 (Atrophie). — Nieden, D. m. W. 1903, Nr. 45 (Statistik). — Stuelp, Vers. rhein.-westf. Augenärzte 1904, Juni; Arch. f. Augenhk. Bd. 51, 1904, p. 190. — F. Kraft, Schweizer Wochenschr. f. Pharm. Bd. 40, 1903, p. 322 u. Arch. der Pharmazie Bd. 242, 1904, p. 489 (Filmaron). — M. Hackl, M. m. W. 1904, Nr. 8 (Verg.). — A. Jaquet, Ther. Mh. 1904, p. 391. — L. Lewin & Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln u. Giften auf das Auge Bd. 2 (Berlin 1905), p. 919 (sehr ausführlich).

2. Von anderen Farnen, welche zu Wurmkuren gebraucht werden, aber ebenfalls Vergiftungen veranlassen könnten, giebt es mehrere. Penndorf stellte fest, dass 60 % der Farnkrautrhizome, welche den Apothekern von Kräuterhändlern geliefert werden, gar nicht von Aspidium Filix mas, sondern von **Aspidium spinulosum Sw.** stammen. Hausmann fand bei chemischer Vergleichung beider Rhizome, dass das von Asp. spinulosum ein eigenartiges Butanon, das Aspidin, enthält. Diese Substanz hatte Boehm schon vorher aus dem käuflichen offizinellen Extrakte dargestellt, aber natürlich geglaubt, er habe echtes Filixextrakt vor sich und sie daher als charakteristischen Bestandteil dieses Extraktes mit angesprochen. Die wurmwidrige Wirkung des Asp. spinulosum bezw. des Aspidins wurde durch Laurén dargethan. Poulsson hat aus Asp. spinulosum sowie aus **Aspidium aculeatum Doell.** und aus dessen Varietät **Asp. angulare Hook.** zwei wirksame Substanzen dargestellt, welche er gelbe und weisse Polystichumsäure nennt. Das in der Wirkung von Asp. spinulosum sich nicht unterscheidende **Aspidium dilatatum Spr.** ist nur eine Varietät von Asp. spinulosum. Die Filixsäure wurde von Bowman auch im Rhizom von **Aspidium rigidum Sw.** gefunden, einer in Südeuropa und Mexiko einheimischen Pflanze. Kufer fand dieselbe Säure im Rhizom von **Aspidium marginale Wild.**, das in Nordamerika heimisch ist und dort offizinell ist. Im Wurzelstock von **Athyrium Filix femina Roth** fand Poulsson seine beiden Polystichumsäuren, Hausmann dagegen Filixsäure, und zwar in grösserer Menge als in Asp. Filix mas. Da dieser Farn einer der gemeinsten

deutschen Farne ist, dürfte sehr bald im Handel ein Wurmextrakt auftauchen, welches hauptsächlich aus diesem dargestellt worden ist. Der als Rhizoma Pannae in den Handel kommende Wurzelstock von **Nephrodium athamanticum Hook.** vom Kap der guten Hoffnung enthält nach Boehm Pannasäure und nach Heffter ferner Flavopannin, Albopannin und Pannol. Diese Stoffe wirken ebenfalls wurmwidrig und gehören pharmakologisch in die Gruppe der oben besprochenen Butanonpaarlinge.

Lit. M. van der Marck, Arch. der Pharmazie Bd. **120**, 1852, p. 87 (Asp. spinulosum). — Kürsten, ebenda 1891, p. 258. — R. Boehm, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 1. — E. Poulsson, ebenda. — A. Heffter, ebenda Bd. **38**, 1897, p. 458. — Poulsson, ebenda Bd. **51**, 1898, p. 246. — A. Hausmann, Arch. der Pharmazie Bd. **237**, p. 544. — W. Laurén, Schweizer Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1896, p. 449. — O. Linde, Apoth.-Ztg. 1901, Nr. 55, p. 484 (mit weiteren Citaten). — Penndorf, ebenda 1903, Nr. 17, p. 141.

3. Die Rinde des Stammes, der Zweige und namentlich der Wurzel des Granatbaumes, **Punica Granatum L.** (Punicaceae) enthält im frischen Zustande vier Alkaloide, welche Pelletierin s. Punicin, Isopunicin, Pseudopunicin und Methylpunicin heissen. Beim langen Lagern der Droge ändern diese vier Basen ihre Zusammensetzung und Wirkung. Die beiden ersten werden als Bandwurmmittel gebraucht; die beiden letzten sind auf Würmer ohne Wirkung. Alle vier haben im übrigen veratrinartige Wirkung auf die Muskulatur gewisser Versuchstiere. An Menschen können sie Brechdurchfall, Koliken, Pulsverlangsamung, Kollaps, Schweissausbruch, Muskelsteifigkeit, namentlich aber Sehstörungen veranlassen. Schon die zur Wurmkur nötige Menge von 0,4—0,5 g des käuflichen Sulfats und Tannats des Pelletierins machen leichte vorübergehende Erscheinungen der genannten Art. Die in das Rindendekokt, welches früher verwandt zu werden pflegte, in sehr grossen Mengen übergehende Granatgerbsäure macht die Alkaloide schwer resorbierbar und vermindert dadurch die Gefahr. Nur so ist es zu verstehen, dass das Dekokt aus 100—200 g, ja bis 400 g Rinde (Bettelheim), auf einmal den Patienten gegeben, manchmal ohne Schaden vertragen worden ist. Nicht mit Unrecht urteilen Lewin & Guillery über diese Kur sehr absprechend: „Für den, welcher die gefährliche und unwissenschaftliche Bettelheimsche Kur anwendet, liegt eine Anklage wegen Körperverletzung oder fahrlässiger Tötung sehr nahe. Genug Menschen sind ihr nun schon zum Opfer gefallen; viele auch schwere Vergiftungen mit Sehstörungen sind literarisch nicht mitgeteilt worden aus Furcht, Rekrimination zu veranlassen.“ In einem von Lewin beschriebenen Falle, wo eine alkoholische Mazeration von 125 g Rinde verabfolgt worden war, war infolge der ungeschickten Alkoholbeimischung die Resorption natürlich viel grösser, und es kam zu starkem Kopfschmerz, Uebelkeit, Schüttelfrost, Fieber, stundenlangem Sopor und mehrtägiger Erblindung. Diese besserte sich zwar langsam, hinterliess aber atrophische Verfärbung der Papillen mit leichter Trübung und konzentrische Gesichtsfeldbeschränkung. Später traten auch deutliche Gefässveränderungen ein. Bei Tieren hat Rochemure durch Pelletierin Sehstörungen hervorzurufen vermocht.

Lit. Tanret, Jahresber. f. Pharmazie 1878, p. 174 u. 1883—84, p. 257; Chem. Ber. Jg. **12**, 1879, p. 292 u. Jg. **13**, 1880, p. 1031; Apoth.-Ztg. 1894, p. 125 u. 912. — Berenger-Férand, Bull. gén. de thér. 1879, 15 avril, p. 297. — Ferd. de Rochemure, Étude de phys. et de thér. sur les sels de pellétiérine. Thèse de Paris 1879. — Wold. v. Schroeder, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, H. 5. — Bayer, Prager m. W. 1889, Nr. 41, p. 440. — L. Lewin, Nebenwirkungen 1893, p. 706 u. 1899, p. 625 (dieser Fall wird irrtümlich meist Sidler-Huguenin zugeschrieben). — Dragendorff, Heilpflanzen p. 463. — Lewin & Guillery, Die Wirk. von Arzneimitteln u. Giften auf das Auge, Bd. 2 (Berlin 1905), p. 933. — W. kl. Rundschau 1902, Nr. 41 (Tod nach einem Dekokt von 150 g Granatrinde unter Kollaps nach 10 Stunden).

4. Unter dem Namen Kusso oder Koso, Flores Koso, kommt eine von **Hagenia abyssinica Wild.** s. **Brayera anthelminthica Kunth** (Rosaceae) stammende Droge in den Handel, welche aus zweierlei chemisch und morphologisch ganz verschiedenen Elementen besteht. Das eine Element besteht aus steifen Büschelhaaren, welche chemisch nichts Wirksames enthalten und lediglich mechanisch den Bandwurm spiessen, aber wohl auch für die Darmwand nicht gleichgültig sind. Das zweite Element, welches unter dem Mikroskop sich als Drüsengebilde charakterisiert, enthält eine Reihe eigenartiger Stoffe, von denen das Kosotoxin der wichtigste ist. Boehm gelang es nachzuweisen, dass bei der Zerlegung der Kussobestandteile ganz analog dem Verhalten der Filixstoffe Buttersäure, Phloroglucin und Trimethylphloroglucin entsteht. Damit wird ein Verständnis für die bandwurmwidrige Wirkung dieser Droge angebahnt, aber natürlich damit auch zugleich die Wahrscheinlichkeit des Zustandekommens von Vergiftungen bei Verwendung hoher Dosen gegeben. In der That vermochte Handmann bei Tierversuchen an Kalt- und Warmblütern Lähmung der peripheren Enden der Muskelnerven und der Muskelsubstanz sowie Herzlähmung wie nach den Filixgiften darzuthun. An Menschen wurden lokale Reizwirkungen des Magendarmkanales, wie Speichelfluss, Uebelkeit, Brechdurchfall und Tenesmus, wahrgenommen. Weiter kam es ebenfalls zu schweren Kollapszuständen und zu Sehstörungen.

Lit. Max Leichsenring, Arch. der Pharmazie Bd. **232**, 1893, p. 50. — Mart. Handmann, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 138. — N. Schatz & J. Kondakow, Arch. der Pharmazie Bd. **237**, 1899, p. 481 (mit ausführlicher Aufzählung der älteren Lit.). — Arth. Lobeck, ebenda Bd. **239**, 1901, p. 672 (endgültige Feststellung der Formel und Zusammensetzung von Protokosin, Kosidin und Kosotoxin).

7. Pflanzen mit lokal reizenden Alkaloiden.

Ueber die reizenden Alkaloide der Granatrinde ist S. 574 und über die des Chelidoniumsaftes S. 517 bereits gesprochen worden. Ich lasse einige weitere Drogen folgen.

1. Die als Arzneimittel viel benutzte Radix Ipecacuanhae kann von mehreren Pflanzen abstammen. In Deutschland soll der Apotheker nur die sogen. Rio-Ipecacuanha führen, welche von **Psychotria Ipecacuanha Stockes** s. **Cephaelis Ipecacuanha Willd.** (Rubiaceae) stammt und aus Brasilien zu uns kommt. In anderen Ländern ist auch die sogen. Carthagena-Ipecacuanha aus Columbien, deren botanische Abstammung nicht ganz sicher gestellt ist, zulässig. Diese Wurzeln erzeugen bei den Arbeitern, welche sie

pulverisieren und dabei unvorsichtig vorgehen, heftige Entzündung der Augenschleimhäute, des Naseneingangs etc. Ebenso macht das Wurzelpulver bei unseren Patienten Nausea und Erbrechen. Von den in den Wurzeln der beiden genannten und noch einiger anderer Arten, wie z. B. in der von **Psychotria tomentosa Hemsl.**, enthaltenen Substanzen interessieren uns namentlich die beiden Alkaloide Cephaelin $C_{28}H_{40}N_2O_4$ und Emetin $C_{30}H_{44}N_2O_4$, während ein drittes Alkaloid Psychotrin sowie die von meinem Schüler Kimura geprüfte Ipecacuanhasäure $C_{17}H_{26}O_{10}$ hier nicht in Betracht kommen. Durch eingehende Versuche an Tieren, welche ich von Lowin, und durch klinische Versuche an Patienten, welche ich von Zepf anstellen liess, wurde die starke schleimhautreizende Wirkung beider Alkaloide festgestellt, während eine entzündungserregende Wirkung kleiner Dosen auf das Unterhautzellgewebe kaum vorhanden ist. Innerlich genommen rufen beide Erbrechen hervor, aber das Cephaelin, wie Wild schon längst angegeben hatte, in höherem Grade als das Emetin. Bei der Ausscheidung nach subkutaner Einspritzung durch die Magendarmschleimhaut und durch die Nieren reizt das Cephaelin die Nieren stärker als das Emetin, während die Entzündungserscheinungen im Magen und Darm bei beiden gleich sind. Nach Paul & Cownley sowie nach Körner enthält die Carthagenadroge doppelt so viel Cephaelin als die Riodroge, während letztere dafür reicher an Emetin ist, wie die nachfolgende von Paul & Cownley aufgestellte Tabelle zeigt:

Es enthält	Indische Ipecac.	Brasilianische (Rio-)Ipecac.		Columbische (Carth.-)Ipecac.	
		Wurzel	Stengel	Erste Sorte	Zweite Sorte
	%	%	%	%	%
Emetin	1,39	1,45	1,18	0,89	0,89
Cephaelin	0,50	0,52	0,59	1,25	0,95
Psychotrin	0,09	0,04	0,03	0,05	0,14
Gesamtalkaloide	1,98	2,01	1,80	2,19	1,98

Als Brechmittel ist somit die Carthagenadroge der bei uns offizinellen Riowurzel bei weitem vorzuziehen.

Betreffs der quantitativen Bestimmung der Alkaloide sei auf die eingehenden Untersuchungen von Frerichs & de Fuentas Tapis verwiesen. Manche Menschen besitzen für die Ipecacuanhaalkaloide eine Idiosynkrasie. So sah Benjamin danach einen gürtelartigen masernähnlichen Ausschlag am Abdomen und ein anderes Mal ein juckendes, kleinknotiges und schuppiges Exanthem, das sich aufwärts bis zum Halse und abwärts bis zu den Knieen erstreckte, auftreten. Nach Strümpell giebt es Menschen, welche schon durch „Riechen“ von Ipecacuanha Asthma bekommen. Ich habe selbst unter meinen pharmazeutischen Schülern einen gehabt, dem es unmöglich war, auch nur ein einziges Ipecacuanhapulver abzuwägen, ohne dass er erkrankte. Für das Herz ist Emetin ein stärkeres Gift als Cephaelin, und schon deshalb sollte man bei Phthisikern die Ipecacuanhaauszüge nur gurgeln,

aber nicht hinterschlucken lassen, ganz abgesehen davon, dass sie auch den Appetit schädigen und nicht selten Kopfschmerz veranlassen. Bei Einführung in Form von Analsuppositorien wirken unsere beiden Alkaloide nicht expektorierend und nicht brechenerregend, wohl aber röten und reizen sie die Mastdarmschleimhaut.

Nachw. Die Trennung von Emetin und Cephaelin beruht darauf, dass Cephaelin in Aether viel weniger löslich ist als Emetin. Auch durch Auskrystallisieren ihrer Salze lassen sich beide Basen trennen, indem das bromwasserstoffsaure Emetin schnell und gut auskrystallisiert, während das entsprechende Salz des Cephaelins nur mit grösster Schwierigkeit zur Krystallisation zu bringen ist. Von Alkaloidreaktionen sind die mittels Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Dragendorffs Reagens, Ferd. Mayers Reagens, Pikrinsäure und Silikowolframsäure für beide Alkaloide brauchbar. Beide Alkaloide reduzieren Jodsäure, binden das freie Jod aber sofort. Von unterscheidenden Reaktionen nenne ich die in der Tabelle enthaltenen:

Reagens	Emetin	Cephaelin
1. Eisenchlorid	zunächst nur Gelbfärbung; nach Erwärmen wird das Gemisch bordeauxrot, bis 1 : 10 000.	grünlichgelb, durch Erwärmen dunkler ins Braunrote schimmernd, beim Kochen Trübung, bis 1 : 10 000.
2. Eisenchlorid + Ferricyankalium	Bläuung noch bei 1 : 20 000.	Bläuung noch bei 1 : 40 000.
3. Millons Reagens	selbst bei einer Konzentration von 2 : 100 farblos, beim Erwärmen nur gelblich; andere Farbentöne treten überhaupt nicht auf.	bei 2 : 100 schon bei gewöhnlicher Temperatur violett. Das Gemisch geht beim Erwärmen durch alle Farben bis ins Dunkelbraune, auch bei 1 : 1000 sehr deutlich, bei 1 : 5000 Farbenveränderung noch nachweisbar.
4. Essigsaures Quecksilberoxyd	bei 2 : 100 farblos, beim Erwärmen etwas gelblich und trüb; dunklere Farbentöne treten nicht auf.	bei 2 : 100 farblos, beim Erwärmen violett, wird immer dunkler, schliesslich ganz dunkelgraubraun, bei 1 : 5000 noch deutliche Reaktion.
5. Fröhdes Reagens	grünlichgelb, dann grün, schliesslich hellblau.	indigoblau, dann grünlichschwarz, schliesslich tief dunkelgrün.

Lit. O. Zinoffski, Pharm. Ztschr. f. Russland Bd. **11**, 1872, p. 43 (Emetinbestimmung). — Podwyssotzki, Arch. exp. P. Bd. **11**, 1879, p. 231; Pharm. Ztschr. f. Russland Bd. **19**, 1880, p. 1. — H. Meyer & Williams, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 80 u. Bd. **14**, p. 332 (Herabsetzung der Blutalkalescenz durch Emetin). — Kunz-Krause, Archiv der Pharmazie 1887, p. 461 u. 1894, p. 466. — Tschirch & Leidtke, Archiv der Pharmazie 1888, p. 441. — Ransom, Pharm. Journ. and Trans. 1888, Nr. 953, p. 259 (in Psychotria tomentosa aus Trinidad findet sich Emetin). — R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **20**, 1882, p. 22; Schm. Jb. Bd. **193**, p. 11. — C. Keller, Schweizer Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. Bd. **30**, 1892, p. 501 u. 509 (Emetinbest.). — Paul & Cownley, Pharm. Journ. and Trans. **25**, 1894, p. 181; **26**, 1895, p. 690. — H. G. Greenish, ebenda **26**, 1895, p. 685 (mit pharmaknost. Abb.). — A. R. L. Dohme, Americ. Journ.

Pharm. **67**, 1895, p. 533 (Untersuchung der Stengel). — Rob. B. Wild, Lancet 1895, II, 23 nov.; Schm. Jb. Bd. **251**, p. 124; Pharm. Journ. 1895, p. 435 u. 1902, Nr. 1683. — Mercks Jahresbericht für 1894, p. 50 u. 1895, p. 73. — J. Moeller, Pharm. Post Jg. **29**, 1896, p. 241 (die Psychotria emetica Mutis enthält kein Emetin). — W. G. Whiffen, Chem.-Ztg. 1898, p. 850 (Patent auf die Trennung der beiden Alkaloide). — H. M. Gordin & A. B. Prescott, Americ. Journ. of Pharm. 1899, p. 14 (Perjodid des Emetins). — Pharm. Ztg. 1901, Nr. 47, p. 467 (in Holländisch Westindien soll Ipecacuanhakultur eingeführt werden). — Paul & Cownley, Americ. Journ. of Pharm. **73**, 1901, Nr. 2—3; Pharm. Journ. 1902, Nr. 1680 u. 1683. — W. Stoeder, Pharm. Weekbl. 1901, Nr. 22 (Wertbestimmung). — Maurel, Compt. rend. de la soc. biol. 1901, p. 862, 877, 977, 996 u. 1125 (Emetin soll subkutan lokale Anästhesie hervorrufen). — Siedler & Körner, Ber. d. D. Pharmaz. Ges. Jg. **12**, 1902, p. 78 (Bestimmung der Alkaloide). — G. Frerichs & N. de Fuentas Tapis, Arch. der Pharmazie Bd. **240**, 1902, H. 5—6 (erschöpfende Arbeit über die Bestimmung der beiden Alkaloide). — H. Allen & E. Scott-Smith, Chemist and Druggist 1902, Nr. 1190; Pharm. Ztg. 1902, Nr. 100 (die Ipec.-Alkaloide können wie die Opiumalkaloide Jod aus Jodsäure abspalten und Brouardel-Boutmys Reagens bläuen). — Carl Lowin, Arch. internat. de Pharmacod. **11**, 1903, p. 9 (mit viel Lit.). — Tokuye Kimura, ebenda **11**, 1903, p. 405. — P. Zepf, ebenda **12**, 1903, p. 345. — Benjamin, Schm. Jb. Bd. **278**, 1903, p. 133.

2. Die mit dem Verarbeiten der Chinarinden von **Cinchona Calisaya Wedd., Cinchona succirubra Pav.** etc. (Rubiaceae) beschäftigten Arbeiter der Chininfabriken erkranken nicht selten an einer Dermatitis, welche als Chininkrätze schon längst bekannt ist und auf unmittelbar reizender Einwirkung der Chinaalkaloide und zwar insonderheit auch des Chinins auf die Haut beruht. Während wir das Chinin und seine Nebenalkaloide erst unter den Nervengiften abhandeln werden, muss doch schon hier gesagt werden, dass sie bei grösseren Dosen ohne Zweifel echte Protoplasmagifte sind, welche alle Zellen schädigen, mit denen sie intensiv in Berührung kommen. Dies gilt z. B. für die weissen und roten Blutkörperchen; es gilt aber auch für die Haut. Einem Berichte hessischer Aufsichtsbeamten für Fabriken entnehme ich, dass bei den betreffenden Arbeitern sich pockenartige Effloreszenzen auf der Haut bilden und mit starker Infiltration der Umgebung verbunden sein können. Solche Effloreszenzen wurden im Gesicht und an beliebigen anderen der Beschmutzung ausgesetzten Körperstellen wahrgenommen. Besonders werden solche Arbeiter befallen, welche mit den Extraktions-, Reinigungs- und Krystallisationsarbeiten beschäftigt sind. Andere Autoren erwähnten Erytheme und Pusteln an Händen und Gesicht, Oedem der Augenlider etc. Bei innerlicher Darreichung macht namentlich das Chininum sulfuricum Reizung des Magens. Subkutan werden alle Chininsalze schlecht vertragen, da sie das Unterhautzellgewebe reizen. Nach der Resorption grosser Dosen kann auch bei innerlicher Darreichung Amblyopie und Amaurose eintreten. Diese Sehstörung schwindet zwar manchmal fast ebenso rasch, als sie gekommen ist. Solche Fälle bilden indessen, wie überhaupt die völlige Heilung, nach Lewin & Guillery die Ausnahme. In der Regel ist der Ausgleich ein langsamer. Es erscheint zuerst ein schwacher Lichtschimmer; am nächsten Tage werden vielleicht schon Finger gezählt und von nun an geht die Besserung ohne Unterbrechung vorwärts. Im allgemeinen ist jedoch nach den genannten Autoren Verlauf und Ausgang der gröberen Sehstörungen nach Chininvergiftung kein günstiger, als meist Verengerung des Gesichtsfeldes zurückbleibt,

ja es kann selbst absolute Blindheit bestehen bleiben oder folgen. Eine solche kann natürlich nur als der Ausdruck schwerer anatomischer Veränderungen aufgefasst werden. Dafür sprechen auch die Tierversuche und die ophthalmoskopisch wahrnehmbaren Veränderungen an Patienten. Letztere weisen auf starkes Sinken des Blutdruckes, erstere auf Degeneration der Netzhaut, des Sehnerven und des Tractus opticus hin (de Schweinitz, Clairborne, Holden, Druault). In der Netzhaut treten auch in der Ganglienzellenschicht degenerative Vorgänge ein. Die reichhaltige Kasuistik ist bei Uhthoff und bei Lewin & Guillery vortrefflich zusammengestellt.

Lit. Chem. Ztg. 1891, Nr. 99, p. 1816 (Chininkrätze). — Kunkel, Handbuch der Tox. p. 744. — Uhthoff in Graefe-Saemisch Handbuch, Lief. 32—34, p. 75 (115 Arbeiten). — Lewin & Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge Bd. 2 (Berlin 1905), p. 856—881.

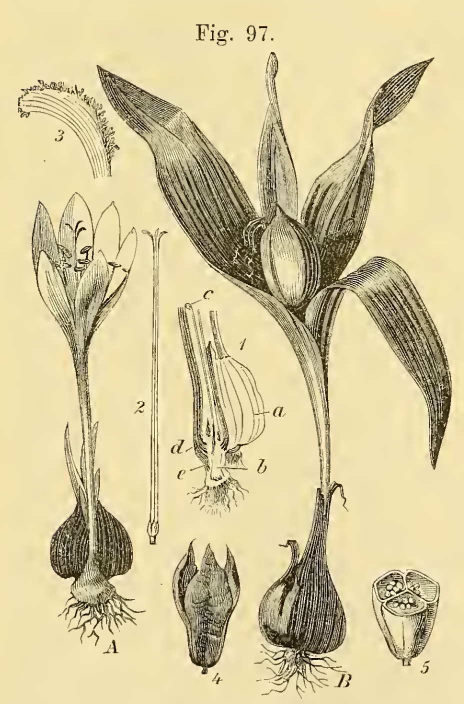
3. Verschiedene Arten von Veratrum (Melanthaceae), namentlich 1) der Läusesamen, **Veratrum Sabadilla Retz.** s. **Sabadilla officinalis Brandt,** in etwas geringerem Grade auch 2) der Germer, **Veratrum album L.,** 3) **Veratrum nigrum L., Veratrum Lobelianum Bernh.,** 4) **Veratrum viride Ait.** in Nordamerika, 5) **Veratrum parviflorum Mich.** ebenda etc. enthalten eine Gruppe von Alkaloiden, welche man als Basen der Veratringruppe zusammenfasst und auf welche ihrer neuromuskulären Wirkungen wegen später noch genauer eingegangen werden wird. Hier sei nur bemerkt, dass der Saft aller dieser Pflanzen, wenn sie frisch sind, und der Staub derselben, wenn sie getrocknet und zerkleinert sind, auf alle zugängigen Schleimhäute, sowie beim energischen Einreiben in Form von Salben selbst auf die äussere Haut reizend wirkt und Schmerzen, Brennen und Entzündung erregt. Allerdings handelt es sich bei der brennenden Empfindung zunächst um Reizung der peripheren Enden der sensibeln Nerven der betreffenden Hautstelle; aber auf dieses Stadium folgt bei grösserer Dose ein Stadium wirklicher anatomischer Veränderung. Am schlimmsten wirkt in dieser Hinsicht das im Semen Sabadillae neben anderen Alkaloiden enthaltene Gemisch von amorphem und von krystallisiertem Veratrin oder Cevadin, welches in Form der Läusesalbe, Unguentum Sabadillae, und des Läuseessigs, Acetum Sabadillae, ein sehr energisch wirkendes Mittel gegen Filz- und Kopfläuse ist. Wenn Kunkel behauptet, dass die Verwendung dieser Präparate abgekommen ist, so muss ich behaupten, dass diese Präparate in den meisten Staaten Europas noch recht häufig gebraucht werden. Gerade deshalb muss hier erwähnt werden, dass schon Spuren derselben, ins Auge gewischt, Conjunctivitis und allzu energische Einreibung in die Haut Dermatitis hervorruft. Bei empfindlicheren Personen hat man erysipelartige Schwellung der stark juckenden Haut eintreten sehen. Die durchaus verwerfliche Verwendung des Veratrins als Fiebermittel hat, trotzdem man nur milligrammatische Dosen verwendete, mehrfach zu heftiger Magendarmreizung, ja zu Gastroenteritis geführt. In Veratrum album sind Protoveratrin, Veratroidin, Jervin etc. die wirksamen Alkaloide. Der vom Pulver des Wurzelstocks der Pflanze in der Nase gesetzte Niesreiz hat ihr wie dem Helleborus auch den Namen Nieswurz eingetragen. Uebrigens scheinen Wurzeln und Wurzelstock nicht ganz

gleich zu wirken. Heutzutage ist die Droge veraltet; früher war sie viel im Gebrauch, ja sie ist sogar zu Mordzwecken benutzt worden. Bei Haustieren tritt nach Fressen des Läusesamens und des Germers ausnahmslos lokale Reizung der Schleimhäute (neben später zu besprechenden resorptiven Wirkungen) ein, sich aussprechend in Erbrechen, Würgen, Speicheln, Rülpsen, Kollern im Bauche, Kolik, Durchfall. Die Sektion ergiebt Rötung und Entzündung der ersten Wege. Nach subkutaner Applikation des Veratrins fehlt dieser Befund; dagegen können an der Injektionsstelle blutige Suffusionen sich finden. Auch blutige Ausschwitzungen in die Bauchhöhle, Brusthöhle und den Herzbeutel beweisen die reizende Natur unserer Gifte.

Lit. Fröhner, Lehrb., zweite Aufl. p. 202. — Thom. W. Eden, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 440 (Protoveratrin). — Weitere Lit. folgt bei den Nervengiften.

4. Die fast über ganz Europa verbreitete Herbstzeitlose, **Colchicum autumnale L.** (Melanthaceae), von den Engländern Wiesensafran (meadow saffron) genannt, von der unsere Fig. 97 eine Vorstellung giebt, ist ein schwer auszurottendes Unkraut auf feuchten Wiesen. Im ersten Jahre findet man nur die lilagefärbte Blüte nebst tief sitzender Knolle, jedoch keine Blätter. Im zweiten Jahre ist das Bild ein ganz anderes, denn jetzt findet man auf einem allmählich sich entleerenden Knollen neben der neuen, langsam erstarkenden Knollenanlage den langen Stengel und die zwischen den Blättern sitzende Frucht der vorjährigen Blüte. Der fruchttragende Spross sitzt auf der Spitze der Knolle, während die Blüte aus einer seitlichen Rinne hervortritt. In allen Teilen der Pflanze, namentlich aber in den reifen Samen, Semen Colchici, und in der Knolle, Bulbus Colchici, früher Hermodactyli genannt, finden sich 2 Alkaloide, das nach Paschkis fast ungiftige Colchiceïn $C_{21}H_{23}NO_6$ und dessen Methylderivat, das Colchicin $C_{22}H_{25}NO_6$, welches nach Jacobj im Organismus in das die deletäre Wirkung bedingende Oxydicolchicin übergeht. Auch in **Colchicum neapolitanum Tenove, C. montanum L., C. arenarium Waldst., C. variegatum L., C. alpinum D. C.** hat man diese zwei Basen gefunden, während andere Spezies davon frei zu sein scheinen. Die leider nicht seltenen Vergiftungen von Menschen kommen teils durch die arzneiliche

Fig. 97.



Colchicum autumnale.
Blüte (A), Blätter und Fruchtkapsel (B), Knolle (A, B, 1), Pistill (2), die reife Kapsel mit Samen (4, 5).

Benutzung von Extractum Colchici, dessen Zusammensetzung sehr schwankt, von Vinum Colchici, von Liqueur Laville etc., teils durch irrtümlichen Genuss der Blätter als Salat, teils durch gedankenloses Essen der Blüten oder Samen von seiten der Kinder zu stande. Auch Vergiftungen von Rindern, Pferden und Schweinen sind keine Seltenheit, da das Futter derselben häufig sehr reich an Colchicum ist, ja nach Fröhner manchmal zur Hälfte aus Teilen dieser Pflanze besteht. Diese Vergiftungen der Haustiere erfolgen teils zur Sommerszeit (Mai, Juni) durch die Blätter und Samen, teils im Herbst durch die Blüten. Endlich haben ausgerodete Knollen in einzelnen Fällen Veranlassung zu Vergiftungen gegeben. Ziegen, welche relativ grosse Dosen der Pflanze vertragen, ehe die Vergiftung zum Ausbruch kommt, sollen nach Ratti eine so giftige Milch liefern, dass davon Kinder erkranken können. Schottelius hat zur Kontrolle dieser Angabe freilich kürzlich 6 Zentner von Blättern und Samen (mit Kapsel) an Kühe und Ziegen verfüttert, ohne die Tiere dadurch schädigen oder ihre Milch giftig machen zu können. Mir ist der negative Ausfall dieses Versuches unbegreiflich, obwohl ich weiss, dass diese beiden Tierarten gegen unser Gift wenig empfindlich sind. Die resorptiven Wirkungen wollen wir später besprechen. Hier sei nur betont, dass die Lokalwirkungen bei Tieren nach Fressen der Pflanze sich ausnahmslos in blutigen ruhrartigen Durchfällen, bisweilen auch in Albuminurie und Hämaturie äussern. Bei der Sektion solcher Tiere findet man in der Regel die Schleimhaut des Labmagens und des Dünndarms entzündlich geschwellt, gerötet, ja von Blutaustritten durchsetzt. Auch der Darminhalt pflegt bluthaltig zu sein. Nach Butte sind namentlich im Duodenum scharfrandige Geschwüre nicht selten. Blutaustritte wurden von Mairet & Combemale auch in den Lungen, im Rückenmarke, in der Milz und in anderen Körperorganen gefunden. Auch Leberverfettung und Nierenentzündung sind gefunden worden. Der Mensch ist gegen Colchicumpräparate so empfindlich, dass bei ihm schon ganz kleine Dosen, welche noch keine schweren anatomischen Veränderungen machen, den Tod herbeiführen können. Wir werden darüber später noch zu reden haben. In einzelnen Fällen traten aber auch beim Menschen die entzündungserregenden Erscheinungen in den Vordergrund. So kam es in einem unlängst von Suffet & Trastour beschriebenen Falle bei einem Menschen mit Schrumpfniere schon nach 3 mg Colchicin, die wegen Gicht genommen worden waren, zu Blutbrechen, Blutharnen, blutigen Ulcerationen um den Anus herum und Ekchymosen unter die Haut. Unter solchen Erscheinungen starb der Patient. Gerade dieser Fall hat mich bewogen, die Colchicumvergiftung schon in dieser Gruppe hier mit zu erwähnen. Ueber die resorptiven Wirkungen auf Muskel und Nerven, über Ther. und Nachw. wird später gesprochen werden.

Lit. Armand Delpeuch, Histoire des maladies. La Goutte. Paris 1900 (mit farbigen Abb. von 3 Arten Colchicum). — Schottelius, D. m. W., Vereinsbeil. Nr. 47, 1902. — Suffet & Trastour, M. m. W. 1903, Nr. 13; Inn. Cbl. 1903, p. 1092. — Fröhner, Lehrb. d. Tox. p. 164 (mit reicher Kasuistik).

5. Aus der Familie der Ranunculaceae könnten hier ebenfalls Vertreter, namentlich mehrere Arten von **Aconitum** angeführt werden,

da bei innerlicher Akonitvergiftung anatomische Reizungserscheinungen der ersten Wege nicht zu fehlen pflegen. Da jedoch diese Sturmhutarten eines der stärksten und typischsten Nervengifte enthalten, möge die Besprechung der Alkaloide dieser Pflanzen erst bei den Nervengiften folgen.

6. Die zur Familie der Amaryllidaceae gehörigen Narzissen wirken sämtlichst auf den Magendarmkanal reizend. Ich nenne 1) die weisse Narzisse, **Narcissus poeticus L.,** 2) die gelbe Narzisse, **Narcissus Pseudo-Narcissus L.,** deren Zwiebel und Blüte früher unter dem Namen Bulbocodium offizinell war. Gerrard, Bastochi & Huchard und zuletzt Ehrhardt haben aus der weissen Narzisse ein Alkaloid und noch eine andere nicht alkaloidische Giftsubstanz abgeschieden. Mit den Ehrhardschen Substanzen habe ich an Tieren die entsprechenden Versuche gemacht. Beide Gifte sind in Alkohol löslich; das Alkaloid $C_{15}H_{17}NO_4$, Narcissin genannt, lässt sich mittels Chloroform aus der alkalischen Lösung ausschütteln und giebt beim Verdunsten dieses Lösungsmittels säulenförmige Krystalle. Die wässrigen Lösungen der Salze des Narcissins beginnen nach einiger Zeit zu fluorescieren. Ebenso fluoresciert der Harn der damit vergifteten Tiere. Die Fluorescenz wird durch Säuren verstärkt, durch Alkali sofort aufgehoben. Nach intravenöser oder subkutaner Einspritzung an Katzen nahm ich sehr starken Speichelfluss, Uebelkeit, Würgen, vereinzeltes Erbrechen wahr. Bei 0,1 g pro Kilo Tier erfolgte der Tod nach 10—14 Stunden unter Lähmungserscheinungen. Die Sektion ergab starke Rötung der Magendarmschleimhaut, von der Cardia bis zum After reichend; im Magen blutiger Inhalt; unter dem Endokard des Herzens Blutaustritte. Das Alkaloid liess sich ausser im Harn auch in der Niere, Leber und in der durch Ausspülen blutfrei gemachten Magen- und Darmschleimhaut nachweisen. Das zweite in der Narzisse vorhandene Gift, Narzissenbitterstoff genannt, fluoresziert nicht und bildet keine Salze. Es ist noch bei grosser Verdünnung von bitterem Geschmacke; es lässt sich seinen Lösungen durch Schütteln mit Kohle quantitativ entziehen. Es bewirkt bei intravenöser Einspritzung oftmaliges heftiges Erbrechen und macht ebenfalls starke Rötung der Magendarmschleimhaut. Somit wird es verständlich, dass die Narzisse vor der Einführung der Ipecacuanha als Brechmittel benutzt worden ist. Gelegentliche Vergiftungen durch Narzissen sind an Rindern, Schweinen und Ziegen beobachtet worden. So frass einem Berichte Gerlachs zufolge eine Schweineherde auf den Hof geworfene Narzissenzwiebeln, worauf 16 Stück derselben heftigen Durchfall bekamen und unter Lähmungserscheinungen zu Grunde gingen. Bei der Sektion fand sich starke Entzündung des Magens und Darms. Kühe, welche Herba Narcissi unter Gras gemischt gefressen hatten, starben unter Tenesmus an Lähmungserscheinungen. Analoge Berichte liegen auch von Dinter, Uhlig, Johne & Rosenkranz sowie von Harms vor und stellen die Giftigkeit aller Teile der Narzissen ausser Zweifel. Die Knollen sind übrigens zu verschiedener Jahreszeit verschieden zusammengesetzt und wirken daher nicht immer gleich. In einem Falle bekam ich bei Verarbeitung frischer Narzissenknollen im Herbst Wirkungen, welche auf ein typisches Herzgift schliessen liessen. Auch eine von Ehrhardt vorgenommene Untersuchung von Zwiebeln des Narcissus

poeticus im Herbst ergab kein Narcissin, sondern dieses fragliche Herzgift. Offenbar ist eben zu verschiedenen Jahreszeiten die Zusammensetzung der Narzissen eine verschiedene.

Lit. Emil Ehrhardt, Chem. Unters. der wesentlichen Bestandteile des Leucojum vernum und des Narcissus poëticus. Diss. Dorpat 1893. — Fröhner, Lehrb. d. Tox. p. 248.

7. Heufieber erregende Pflanzen giebt es nach einer von Dunbar veranlassten Zusammenstellung weit mehr als 100. Immer ist der auf die Schleimhäute der Nase oder des Auges gelangende Blütenstaub derselben das die Erkrankung bedingende. Von allen Pflanzen, welche zu dieser grossen Gruppe gehören, sind aber für uns in Deutschland nur die Gramineen von praktischer Bedeutung. Von diesen zählt Lübbert die folgenden auf: 1) Saatweizen, **Triticum sativum**; 2) Roggen, **Secale cereale**; 3) gemeiner Hafer, **Avena sativa**; 4) Goldhafer, **Avena flavescens**; 5) Saatgerste, **Hordeum sativum**; 6) lanzettliches Schilf, **Calamagrostis lanceolata**; 7) veränderliches Rohrgras, **Calamagrostis montana**; 8) Hallers Rohrgras, **Calamagrostis Halleriana**; 9) gemeines Knäuelgras, **Dactylis glomerata**; 10) Wiesengras, **Poa pratensis**; 11) wohlriechendes Ruchgras, **Anthoxanthum odoratum**; 12) gemeines Kammgras, **Cynosurus cristatus**; 13) rohrartiges Glanzgras, **Phalaris arundinacea**; 14) englisches Raigras, **Lolium perenne**; 15) wolliges Honiggras, **Holcus lanatus**; 16) Wiesenfuchsschwanz, **Alopecurus pratensis**; 17) Rasenschmiele, **Aira caespitosa**; 18) Waldzwenke, **Brachypodium silvaticum**; 19) Ackerquecke, **Agropyrum repens Beauv.** s. **Triticum repens L.**; 20) Schwingel, **Festuca elatior**; 21) Riesenschwingel, **Festuca gigantea**; 22) weichhaarige Trespe, **Bromus mollis**. Der Pollen aller dieser Pflanzen enthält ein Pollentoxin von Albumincharakter, welches durch Aussalzen sowie durch Alkohol aus seinen Lösungen niedergeschlagen werden kann. Die Lösungen dieses Giftes bewirken noch bei ungeheurer Verdünnung bei zu Heufieber disponierten Individuen nach örtlicher Applikation in den Bindehautsack Jucken, Thränenfluss, Lichtscheu, Limbus- und Bindehautinjektion bis zur Chemosis. Nach Einführung in die Nase entsteht Niesreiz, Nasenfluss, Rötung und Schwellung der Nasenschleimhaut bis zur völligen Unwegsamkeit. Die analogen Wirkungen können durch in der Luft fortgeführte Pollenkörner, welche in die Nase oder aufs Auge empfindlicher Individuen kommen, ausgelöst werden. Beim Abwägen des pulverförmigen Toxins entstand nach unbeabsichtigtem Einatmen einer Spur des Staubes heftiger Hustenreiz mit exspiratorischer Dyspnöe und Stridor. Verreibung auf die Haut hatte intensives Jucken und Bildung von lokalisierten Erythemen und Quaddeln zur Folge. Subkutaninjektion des Giftes veranlasste Niesreiz, Hypersekretion der Nase, Asthma, Urticaria am ganzen Körper und daneben vorübergehend leichte bis mittelschwere Störungen der Herzthätigkeit (Puls beschleunigt und sehr klein), Dyspnöe, starke Cyanose. Das Gift scheint demnach vorwiegend die vasodilatatorischen und sekretorischen Nervenfasern zu reizen. Alberts bezeichnet daraufhin das Heufieber geradezu als eine Sympathicusneurose. Eine Immunisierung trat bei Dr. Prausnitz auch nach viel hundertfacher Wiederholung der Einträufelung des Giftes ins Auge

nicht ein, während z. B. nach vielmaliger Einträufelung von Abrin ins Auge bei Kaninchen nach Römer wohl eine Immunisierung erzielt wird. Dagegen konnte durch subkutane und intravenöse Einspritzung steigender Dosen des Pollentoxins bei Kaninchen, Ziegen und Pferden allerdings eine Immunisierung herbeigeführt werden, so dass das Serum dieser Tiere mit Erfolg bei heufieberkranken Menschen verwendbar war, um Anfälle zu verhindern, ja zu beseitigen. Derartiges Serum kommt als Pollantin, d. h. Pollenantitoxin in den Handel und braucht einfach eingeträufelt zu werden. Der Patient thut gut, zur Heufieberzeit früh vor dem Aufstehen sich in jedes Auge und jedes Nasenloch das Pollantin einträufeln zu lassen. Falls die ersten Tropfen reizend wirken, muss die Einträufelung nach 2 Minuten wiederholt werden, und nach 4 Minuten nötigenfalls noch ein drittes Mal. Alsdann ist der Patient für den Morgen, oft sogar für den ganzen Tag immunisiert. — Unser Heufieber fällt in den Frühsommer, entsprechend der Zeit der Getreideblüte; in den Vereinigten Staaten giebt es statt dessen einen heufieberartigen Herbstkatarrh, welcher auf den Pollen mehrerer Arten von **Ambrosia, Solidago, Aster** und **Chrysanthemum** (Compositae) beruht. Es genüge, dies zum Schluss hier noch kurz angedeutet zu haben.

Lit. J. E. Alberts, Medish Weekblad 1903, Nr. 12. — Derselbe, Het Pollen Asthma. Amsterdam 1903. — W. P. Dunbar, Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufiebers. München u. Berlin 1903. — W. P. Dunbar, D. m. W. 1903, Nr. 9; B. kl. W. 1903, Nr. 24—28. — Halbertsma, Geneeskund. Courand 1903, Nr. 28. — Immerwahr, B. kl. W. 1903, Nr. 28 u. 1904, Nr. 26. — Sir F. Semon, British med. Journ. 1903, Nr. 2204, 2207, 2220. — A. Thost, M. m. W. 1903, Nr. 23. — A. Kuttner, Z. f. ärztl. Fortbildung 1904, Nr. 20. — R. Glegg, Journ. of Hyg. 4, 1904, Nr. 3. — Lübbert & C. Prausnitz, B. kl. W. 1904, Nr. 11 u. 12. — Kammann, Hofmeisters Beitr. Bd. 5, 1904, p. 346. — A. Lübbert, Ther. Mh. 18, 1904, p. 605. — Em. Fink, ebenda p. 175. — Alb. Rosenberg, Arch. internat. de laryng. 1904, Nr. 6 (60% Erfolge durch Pollantin). — C. Prausnitz, B. kl. W. 1905, Nr. 9 (im Juni enthält die Luft Hamburgs pro Quadratmeter Fläche 2,5 Millionen Gramineenpollen, welche sich binnen 24 Stunden niedersenken).

8. Einige meist nur an Tieren bisher beobachtete Vergiftungen, welche eigenartige anatomische Veränderungen, aber nicht gerade an der Applikationsstelle, hervorrufen.

Es versteht sich von selbst, dass wir hier, soweit die Veterinärmedizin in Frage kommt, nur auf solche Intoxikationen eingehen können, welche von allgemeinem Interesse sind.

1. Fagopyrismus. Der Buchweizen, welcher auch Heidekorn oder Heidegrütze genannt wird, **Fagopyrum esculentum Mnch. s. Polygonum Fagopyrum** (Polygonaceae) ist eine häufig kultivierte Futterpflanze des Viehs, kommt aber in Form der Buchweizengrütze auch als menschliches Nahrungsmittel in Betracht. Bis vor kurzem hatte man die Ansicht, er veranlasse nicht unter allen Umständen, sondern nur bisweilen, nämlich wenn er durch ein unbekanntes Etwas (Befallpilze?) giftig geworden sei, Massenerkrankungen von Schafen und Schweinen, seltener von Ziegen, Rindern und Pferden. Am giftigsten ist die Pflanze, daran ist nicht zu zweifeln, wenn sie frisch zur Blütezeit verfüttert wird; aber auch nach dem Trocknen,

als Stroh, Stoppeln, Spreu und in Form ihrer Körner hat sie gelegentlich genau ebenso gewirkt. Zum Zustandekommen der Vergiftung gehören zwei unerlässliche Bedingungen: 1) die Tiere müssen weiss oder mindestens weissgefleckt sein; 2) sie müssen sich im Freien befinden und von den Strahlen der Sonne getroffen werden. Bei den scheckigen Tieren erkranken die dunkeln Hautstellen nicht mit (Wedding). Fröhner sagt, das Gift habe eine entzündungserregende, krampferregende und eine narkotisch-betäubende Wirkung. Die entzündungserregende Wirkung betrifft nicht etwa in erster Linie den Magendarmkanal, sondern die belichteten Hautstellen des Kopfes und der weissen Teile des Körpers. Die Haut dieser Stellen schwillt an, wird heiss und juckt. Wird das Futter nicht ausgesetzt, so kommt es zu einer vesikulösen, bullösen, phlegmonösen, ja selbst gangränösen Dermatitis, die den Eindruck der Kopfrose oder Blatterrose macht. Hand in Hand damit entwickelt sich Conjunctivitis, Pharyngitis, Laryngitis, Bronchitis. Weiter zeigen die Tiere grosse Aufregung und Unruhe, ja es kann zu Krämpfen und tobsuchtähnlichen Anfällen kommen, auf die dann ein betäubungähnlicher Zustand folgt. Vereinzelt wurden auch Symptome von Magendarmentzündung und Reizung der Harnwege wahrgenommen.

Zur Erklärung der das Krankheitsbild meist beherrschenden Reizerscheinungen der Haut und der sichtbaren Schleimhäute hat Busch schon vor einiger Zeit die Theorie aufgestellt, der Buchweizen enthalte möglicherweise einen die Haut gegen Licht empfindlich machenden Stoff. Solche Stoffe, welche ja auch die Photographie verwendet, nennen wir nach H. W. Vogel sensibilisierende. In der That hat bald darauf Koefoed einen solchen Stoff, welchen er seines Fluorescenzvermögens wegen Fluorophyll nennt, aus dem Buchweizen darzustellen vermocht. Als Erklärung der entzündungserregenden photodynamischen Wirkungen gewisser fluorescierenden Stoffe dienen Versuche einerseits von Tappeiner & Jodlbauer, anderseits von Straub mit Eosinlösungen. Belichtet man diese, so sind sie im stande z. B. aus Jodkalium bei Gegenwart von Sauerstoff Jod abzuspalten, also wie Ozon zu wirken. Offenbar wirkt das Fluorophyll ähnlich. Die photodynamisch wirksamen Strahlen entsprechen beim Eosin dem grünen Teile des Spektrums, weil das Eosin grün fluoresciert.

Ther. Bewahrung der Tiere vor direktem Sonnenlicht verhindert die Erkrankung und macht ihr, wenn sie schon ausgebrochen ist, bald wieder ein Ende.

Lit. Damman, Gesundheitspflege der landwirtschaftlichen Haussäugetiere (Berlin 1883) p. 411. — Wedding, Ztschr. f. Ethnologie Bd. **19**, 1887, p. 67. — Friedberger & Fröhner, Spez. Pathol. u. Ther. der Haussäugetiere, fünfte Aufl. (Stuttgart 1900), Bd. **1**, p. 549. — Gunni Busck, Meddelelser fra Finsens med. Lysinstitut 1904, Heft 9. — W. Straub, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 383. — v. Tappeiner & Jodlbauer, D. Arch. f. kl. M. Bd. **80**, 1904, p. 427 (mit weiterer Lit.). — Dieselben, M. m. W. 1904, p. 737.

2. Trifoliismus. Der bei uns einheimische und nicht selten als Viehfutter gebaute Schwedische Klee, **Trifolium hybridum L.** (Papilionaceae), den man früher als durch Kreuzung entstanden auffasste und daher Bastardklee benannte, hat nach Pilz in der Königsberger Gegend sowie nach mir zugegangenen Nachrichten auch

in Schlesien zu Vergiftungen geführt, während er sonst meist von den Tieren gut vertragen wird. Nach Pilz handelt es sich um lokalisierte Entzündung pigmentloser Stellen der Weidetiere, welche unter Umständen bis zu Hautnekrose sich steigern kann.

3. Atriplicismus nennt Matignon eine in Nordchina sehr häufige Erkrankung, welche durch den Genuss der Ufermelde oder Sodapflanze, **Atriplex littoralis L.** (Chenopodiaceae) nicht selten hervorgerufen wird. Diese auch in Europa heimische Pflanze kommt in China in zwei Varietäten, als **Atriplex angustissima** und als **Atr. serrata** vor. Die jungen Schösslinge der letzteren, in und um Peking als Unkraut häufigen Form, schmecken nicht schlecht und werden daher von der armen Bevölkerung und ganz besonders von den Bettlern als Salat, unter Brot und in Form von Pfannenkuchen sehr oft gegessen. Falls die rot gefärbten Blätter ausgesondert werden, soll keine schädliche Wirkung eintreten, falls diese aber mitgegessen werden, erkrankt ein Teil der Esser, und zwar meist Bettler, vielleicht weil gerade diese mangelhaft bekleidet sind und sich viel unter freiem Himmel aufhalten. Im Jahre 1895 war die Zahl der Kranken besonders gross. Das weibliche Geschlecht wird stärker befallen als das männliche. Der Ausbruch der Krankheit erfolgt erst 10—20 Stunden nach dem Genuss der Pflanze, ganz wie beim Buchweizen. Nach vorangehendem Kribbeln in den Fingerspitzen fängt der Rücken beider Hände an zu schwellen und zu jucken. Das Oedem, welches den Rückfluss des Venenblutes etwas behindert, verbreitet sich rasch auch über die Vorderseite der Hände und Vorderarme. Die Oberarme, welche ja meist bekleidet sind, bleiben normal; wohl aber schwillt auch das Gesicht, unter Umständen sogar so stark, dass die Augen vollkommen verschlossen sind. Dabei juckt das Gesicht sehr, so dass die Patienten sich kratzen und dadurch Ekchymosen verursachen. Auch Blasenbildung kommt vor. Seltener ist Geschwürsbildung; Hautgangrän wurde nur einmal beobachtet. Die Krankheit geht nach 10 Tagen spätestens in Heilung aus. Matignon empfiehlt innerlich salinische Abführmittel, Chinin und Arsenik und äusserlich kalte Umschläge und Bilsenkrautöl mit Chloroform. Eine Prüfung der Pflanze auf einen sensibilisierenden Farbstoff liegt nicht vor. Matignon selbst hält auch die Möglichkeit offen, dass Blattläuse an der Erkrankung schuld sind. Mir selbst ist dies sehr unwahrscheinlich.

Lit. Matignon, Janus Bd. 5, 1900, p. 250 u. Bd. 2, 1897, p. 499.

4. Lupinose. Mit dem Namen Iktrogen hat Jul. Kühn ein in verschiedenen Sorten von Lupinen (Papilionaceae) sich unter noch unbekannten Umständen manchmal bildendes heftiges Gift bezeichnet, welches noch nie einen Menschen krank gemacht hat, aber in Deutschland schon viele Tausende von Schafen sowie auch eine Anzahl verschiedener anderer Tiere getötet hat. Arnold & Schneidemühl, welche dasselbe isoliert haben wollen, nennen es Lupinotoxin; jedoch fand ich ihr Präparat unwirksam. Ueber die chemische Zusammensetzung ist nichts bekannt; wir wissen nur, dass der Stoff sich durch schwachalkalisches Wasser aus den getrockneten Lupinen ausziehen lässt. In der Tagespresse, wo oft über Lupinen geschrieben wird, wird die in Rede stehende Erkrankung der Haustiere meist als Lupinose bezeichnet.

Seit der ersten Auflage dieses Buches scheint die Erkrankung nicht wieder vorgekommen zu sein, so dass ich dem damals Gesagten nichts zuzufügen habe. Man muss sich hüten, die Lupinose in Beziehung zu setzen zu den in den Lupinensamen normalerweise vorhandenen Alkaloiden. Sie hat damit gar keinen Zusammenhang. Nichtsdestoweniger mögen hier die Alkaloide auch mit genannt und besprochen werden. Für die Lupinose kommen fast alle folgenden Arten in Frage: 1) **Lupinus albus L.**, Wolfsbohne, aus dem Orient, 2) **Lup. Termis Forsk.**, die röm. Lupine, aus Aegypten, 3) **Lup. luteus L.**, gelbe Lupine, aus Südeuropa, 4) **Lup. angustifolius L.**, die blaue Lupine, 5) die Varietät der vorigen **Lup. leucosperma**, die weisssamige Lupine, 6) **Lup. linifolius L.** s. **Lup. reticulatus Desv.**, die kleinblättrige Lupine, 7) **Lup. hirsutus L.**, die rauhhaarige Lupine, 8) **Lup. niger**, 9) **Lup. perennis L.** In allen diesen Arten handelt es sich nach E. Schmidt im wesentlichen um vier Alkaloide, nämlich um Rechts-Lupanin $C_{15}H_{24}N_2O$, um inaktives Lupanin $C_{15}H_{24}N_2O$, um Lupinin $C_{21}H_{40}N_2O_2$ und um Lupinidin $C_8H_{15}N$. Letzteres ist immer flüssig, während das Lupanin in einer flüssigen und in einer festen Modifikation gewonnen werden kann. Da das Lupinidin einen schierlingartigen Geruch hat und mit den Coniceinen, welche wir später besprechen werden, isomer ist, hat das Studium seiner Wirkung theoretisches Interesse. Es ist ferner wie Coniin in heissem Wasser weniger löslich als in kaltem. Löwenthal hat unter Jaffé dies von mir voruntersuchte Alkaloid nachuntersucht und in Uebereinstimmung mit mir gefunden, dass es central lähmend wirkt. Frösche sterben ohne Krämpfe; Warmblüter können Erstickungskrämpfe bekommen. Auch das Lupinin wirkt lähmend. Praktische Bedeutung haben die Lupinenalkaloide bis jetzt für die Toxikologie noch nicht erlangt. Am alkaloidreichsten ist Lupinus luteus. Das Gift der Lupinose scheint sich in den Lupinen durch einen Erkrankungsprozess der Pflanzen zu bilden. Kühn vermutet, dass Befallpilze dabei mit im Spiele sein können. Der strikte Beweis dafür war bisher nicht zu erbringen. Die Krankheit befällt meist Schafe, seltener Ziegen, Pferde, Rinder, Schweine, Damwild. Die Wirkung des derselben zu Grunde liegenden Lupinosegiftes, d. h. des Iktrogen von Kühn, ähnelt nach meinen mit Liebscher und mit Lipski gemachten Untersuchungen der des Phosphors. Bei langsamem Verlaufe kann später ein von Schrumpfleber bedingtes Stadium eintreten.

Sympt. Hochgradiger Ikterus, Leberschwellung, Somnolenz, Fieber, vereinzelte Zuckungen, Lähmung. Harn enthält Eiweiss und Gallenbestandteile. Tod entweder sofort oder nach sehr verschieden langer Zeit.

Sekt. Ikterus aller Organe; multiple Ekchymosen; Gastritis glandularis; parenchymatöse Degeneration des Herzens, der Niere, der Skelettmuskeln, besonders aber der Leber, welche siderotisch, sehr fetthaltig, morsch und vergrössert wie bei Phosphorverg. sein kann. Stirbt das Tier erst später, so bietet die Leber den typischen Befund einer akuten gelben Atrophie mit starker Verkleinerung. Bleibt das Tier noch länger leben, so entwickelt sich interstitielle Hepatitis und langsam daraus echte Lebercirrhose, so dass das Organ höckerig wird und beim Schneiden knirscht. In diesem Stadium kann Bauchhöhlenwassersucht eintreten.

Ther. Man verfüttere nur mit alkalischem Wasser ausgezogene, sogen. entbitterte Lupinen. Bei dieser Extraktion gehen die Alkaloide und das Iktrogen mit fort. Ein Heilmittel gegen die einmal eingetretene Verg. kennen wir nicht.

Lit. G. Liebscher, Berichte aus dem phys. Laboratorium und der Versuchsanstalt des landwirtschaftlichen Inst. zu Halle, hsgn. von J. Kühn. Heft 2 (Dresden 1880), p. 53 (Versuche mit meiner Beihilfe). Ref. in Deutsche Ztschr. f. Tiermed. und vergl. Pathol. Bd. 7, p. 224. — G. Schneidemühl, Die Lupinenkrankheit der Schafe. Vorträge für Tierärzte Serie 6, Heft 4. Leipzig 1883. — C. Arnold & G. Schneidemühl, Vierter Beitrag zur Klarstellung der Ursache und des Wesens der Lupinose. Lüneburg 1883. — Julius Löwenthal, Ueber die physiologischen und toxikologischen Wirkungen der Lupinenalkaloide. Diss. Königsberg 1888. — Raimondi, Annali di chim. e di farm. **12**, 1890, p. 1 (mit Lit.). — Campani & Grimaldi, Gaz. chim. ital. 1889, p. 436 u. 1891, p. 226. — Siebert, Arch. der Pharmazie Bd. **229**, 1891, p. 531. — Soldaini, Apoth.-Ztg. 1894, p. 814 u. 1896, p. 94. — Friedberger & Fröhner, Lehrb. d. spez. Pathol. u. Ther. der Haussäugetiere, fünfte Aufl., 1900, Bd. **1**, p. 257. — Ernst Schmidt, Arch. der Pharmazie Bd. **235**, 1897 (zusammenfassende Darstellung unseres Wissens über die Lupinenalkaloide). — S. Lipski, Görbersdorfer Veröff. Bd. **1**, 1898, p. 158.

5. Vicismus, Wickenvergiftung. Die ebenfalls zu den Papilionaceen gehörige, als Viehnahrung sehr oft gebaute Futter- oder Ackerwicke, **Vicia sativa L.**, hat bei Verfütterung an Pferde, Rinder und Schweine gelegentlich Giftwirkungen zur Folge, welche grosse Aehnlichkeit mit dem Bilde der Lupinose aufweisen. In einer Schäferei des baltischen Centralvereines gingen in einem Jahre fast sämtliche Böcke unter den Erscheinungen schwerster Lupinose zu Grunde, obwohl sie gar keine Lupinen, sondern nur Erbsen und Wicken erhalten hatten. Stöhr sah bei mit Wicken gefütterten Pferden starken Ikterus zu stande kommen. Die Sektion ergab Vergrösserung und Orangefärbung der Leber. 10 Pferde eines anderen Gutes, welche daran zu Grunde gingen, zeigten schon in vita Abmagerung, Haarausfall, Gelbsucht und bei der Sektion Darmentzündung, Braunfärbung und Schwellung der Leber. Auch 80 Schweine gingen an demselben Futter zu Grunde und wiesen analoge Veränderungen auf.

Die nahe verwandte Sandwicke oder Zottelwicke, **Vicia villosa**, auf welcher allerdings reichlich Exemplare der Zwergcikade, Jassus sexnotatus, sassen, erregte bei 36 Rindern nach Röder einen Quaddelausschlag, ausgebreitete Entzündung der ersten drei Mägen, Bronchopneumonie, Blutaustritte in die Muskelsubstanz des Herzens, lehmfarbige Verfärbung der Leber, Nephritis etc. 6 der Tiere starben.

Lit. Fröhner, Lehrb. d. Tox. p. 289.

6. Unter Fabismus versteht Montano eine nach Genuss der Saubohne, Buffbohne oder Pferdebohne, **Vicia Faba L. s. Faba vulgaris Mönch.**, nur bei einzelnen Menschen auftretende Erkrankung. Die Sympt. bestehen in Gelbsucht, nervöser Depression, galligem Erbrechen, Entleerung von braunem und von blutigem Harn, unregelmässigem Fieber etc. Oft tritt der Tod ein. Die jungen, noch nicht mehligen Bohnen sind am giftigsten. Bei Erkrankung der Mutter oder Amme erkrankt der Säugling mit.

Lit. G. Montano, Wiener med. Presse 1894, Nr. 29, p. 1219; Inn. Cbl. 1894, p. 469.

7. Unter Lathyrismus verstehen wir eine Intoxikation, welche schon den Hippokratikern bekannt war und durch den Genuss der

Samen von mindestens drei Spezies der Kicher- oder Platterbse zu stande kommt. Diese sind 1) **Lathyrus cicera L.**, die rote Kicher; 2) **Lathyrus sativus L.**, die deutsche Kicher; 3) **Lathyrus Clymenum L.**, die spanische Platterbse (Papilionaceae). Nach Fröhner ist auch 4) **Cicer arietinum L.**, welche deutsch ebenfalls als Kicher bezeichnet wird, hierher zu rechnen. In Spanien, Frankreich, Italien, bei den Kabylen in Afrika, sowie auch in Indien, trat schon wiederholte Male durch Genuss der Körner dieser Pflanzen Lathyrismus als eine endemische Erkrankung auf, die vorwiegend das männliche Geschlecht befällt und nach Proust zu Anfang den Eindruck einer transversalen Myelitis mit motorischer und sensibler Paraplegie (Lähmung der unteren Extremitäten und der Blase etc.) macht. Allmählich gehen dann die Lähmungserscheinungen zurück, so dass das Gehen wieder möglich wird; es bleibt jedoch das Bild einer spastischen Tabes mit starker Steigerung der Sehnenreflexe, welches Proust auf sekundäre Degeneration der Seitenstränge bezogen hat, während z. B. Strümpell die Krankheit für eine typische genuine Spinalparalyse hält. Aber die Erscheinungen können wieder schwinden und es kann scheinbar völlige Heilung eintreten. Menschen und Tiere, speziell Pferde, werden in gleicher Weise befallen. Duvernoy beschrieb das Leiden 1770; Doir sah es 1785 nach Lathyrusbrot eintreten; Despranches beobachtete es 1829 in Frankreich, Pelliciotti 1847 in den Abruzzen. Aus den Jahren 1861 und 1868 liegen Berichte darüber von Irving aus Indien, aus dem Jahre 1882 von Bourlier aus Afrika vor. 1883 liess P. Marie im Progrès méd. einen zusammenfassenden Artikel über die Krankheit erscheinen und später gab Bernh. Schuchardt eine gute Uebersicht. Während meines Aufenthaltes in Russland kam dort zur Zeit einer grossen Hungersnot Lathyrismus bei Tieren und namentlich auch bei Menschen vor. Die mir eingesandten Samen von Lathyrus cicera erwiesen sich bei Kaninchen als ungiftig. Das klinische Bild des Verlaufes beim Menschen ist am besten von Catani geschildert worden. Er fand an bei Lebzeiten excidierten Muskelstückchen Verminderung der Querstreifung und Einlagerung von Fetttröpfchen. Da zuverlässige Sektionen von Menschen mit histologischer Untersuchung der Organe nicht vorliegen, ist dieser Befund doppelt wertvoll. Zum Beweis der Giftigkeit von Lathyrus cicera und sativus für Tiere lassen sich viele Beobachtungen schon aus älterer Zeit anführen. Schweine starben nach dem Genusse der Frucht rasch; Pferde bekommen danach sogen. Kehlkopfspfeifen, d. h. Stimmbandlähmung infolge von Lähmung des Nervus recurrens, so dass die Tracheotomie nötig wird. Wurde die Vergiftung noch weiter getrieben, so trat Lähmung der hinteren Extremitäten und Tod ein. Bouley bestätigte diese Beobachtungen in jeder Beziehung. Nach Fröhner unterliegt es keinem Zweifel, dass sich bei den mit Kichererbsen gefütterten Pferden Recurrenslähmung und transversale Myelitis entwickelt. Auch psychische Erregtheit und Pulsbeschleunigung kann vorkommen. Sektionen liegen namentlich von Pferden vor. Dabei fand sich schon makroskopisch Verfettung und Schwund der Kehlkopfmuskeln, namentlich des M. cricoarytaenoideus posticus und lateralis sowie des M. thyreoarytaenoideus; der linke Nervus recurrens war auffallend dünn. Mikroskopisch erwies sich die Muskelsubstanz ebenfalls

hochgradig atrophiert, ohne Querstreifung, zum Teil verfettet. Im Centralnervensystem fand man Atrophie der Ganglienzellen im Vaguskern und der multipolaren Ganglienzellen in den Vorderhörnern des Rückenmarkes. Nach Bourlier wurden auch „Verstopfungen von Blutgefässen“ gefunden. An Versuchen der Isolierung des Giftes hat es nicht gefehlt. Teilleux fand eine Harzsäure, welche auf Kaninchen typisch wirkte; Bourlier fand das Wirksame im Alkohol-Aetherextrakt der Samen und vergiftete damit Vögel, während nach Blaise Kaninchen und Meerschweinchen gesund blieben. Louis Astier isolierte nach Stas ein flüchtiges Alkaloid. Die Flüchtigkeit des Giftes ist nach ihm die Ursache, dass die Samen durch andauerndes stärkeres Erhitzen entgiftet werden. Auch Bourlier tritt dafür ein, dass starkes Kochen entgiftend wirkt.

Nach einer aus dem Jahre 1803 stammenden Mitteilung von Gmelin soll auch den Samen von **Ervum Ervilia L.** s. **Ervilia sativa Lk.**, der knotenfrüchtigen Linsenwicke, die unter der Saat am Mittelrhein, im Nahe-, Lahn- und Moselthale vorkommt, eine ähnliche Wirkung zukommen. Pferde wurden nach dem Genuss derselben gelähmt, Hühner getötet, und bei Menschen trat Zittern und Schwäche der Extremitäten ein. Nach Fröhner hat in einzelnen Fällen auch die Luzerne, **Medicago sativa L.**, ähnliche Wirkungen hervorgerufen.

Lit. Bernh. Schuchardt, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **40**, 1888, p. 312. — Fröhner, Tox. p. 187. — Bourlier, Wiener med. Blätter 1899, p. 818.

8. Maidismus ist eine sehr chronisch verlaufende Vergiftung, welche nur in maisbauenden Landstrichen bei der ärmeren Bevölkerung vorkommt und welche nach der Annahme zwar nicht aller, aber doch einer Anzahl sehr zuverlässiger Autoren durch andauernden Genuss des infolge ungenügenden Austrocknens verdorbenen Mais, **Zea Mais L.** (Gramineae) zu stande kommt und allein in der Lombardei im Jahre 1881 nicht weniger als 56000 Opfer forderte. 1882 sank die Zahl der Neuerkrankten auf 13633 und 1887 auf 6753 dank hygienischer Massnahmen. Die Gesamtzahl aller akuten und chronischen Fälle von Pellagra betrug im Jahre 1890 nach Zusammenstellung des statistischen Amtes in Rom 110000 Personen. Nach Babes war in Rumänien die Zahl der Pellagrösen noch 1903 in Zunahme. Für Deutschland hat diese Intoxikation keine Bedeutung, wohl aber für Russland, Norditalien, Frankreich, Portugal, Spanien, Rumänien, Moldau, Walachei, Friaul etc. Die Italiener haben für die Krankheit den Namen Pellagra von pelle (Haut) und agro (rauh) aufgebracht, weil die Haut der Befallenen schwillt, sich entzündet, rauh, braun, später atrophisch dünn, glatt (Handschuhhaut) wird und abschuppt. Im ganzen macht die Krankheit dreierlei Symptome, nämlich solche von seiten der Haut, des Verdauungskanals und des Centralnervensystems. Die Krankheit beginnt mit Mattigkeit, Rötung und fagopyrismusartiger Schwellung der schmerzenden Haut; auch Hautverfärbung wie bei Morbus Addisonii kann vorkommen. Dann kommt es zu hochgradigem Widerwillen gegen Speisen, kolliquativen Diarrhöen und zuletzt zu Marasmus und Abzehrung. Im dritten Stadium handelt es sich um Blödsinn, Delirien, Tobsucht und spinalen Störungen, welche an das Bild einer Systemerkrankung des Rückenmarks erinnern und namentlich in Parästhesien,

Spasmen, Kontrakturen, Tetanie, Muskelschwäche und Paraplegien bestehen. Auch Erblindung ist schon wiederholt beobachtet worden. Sehr häufig enden die Kranken durch Selbstmord; namentlich haben sie nach Tuczek die Neigung, ins Wasser zu springen (Hydromanie). Die Lähmungen erinnern an die beim Lathyrismus auftretenden Erscheinungen. Während Fagopyrismus und Lathyrismus an Tieren recht häufig, ja ersterer ausschliesslich auftritt, ist Maidismus etwas bei Tieren sehr Seltenes, weil man offenbar die Haustiere nur selten mit Mais füttert. Fast die einzige hierher gehörige Notiz findet sich bei Fröhner. Danach erkrankten 12 Kühe und 13 Kälber nach längerer ausschliesslicher Verfütterung von Maisschlempe unter pellagraartigen Erscheinungen. Die Haut des ganzen Körpers rötete sich und schwoll an einzelnen Stellen an, ebenso die sichtbaren Schleimhäute. Dazu kam Dyspnöe und stierer Blick. Soweit die Tiere hochträchtig waren, abortierten sie und gingen sehr schnell zu Grunde. Die ausgetragenen Kälber starben nach 2—3 Tagen. Auch ein Pferd erkrankte unter analogen Erscheinungen, nur war die Schwellung der Haut viel stärker ausgesprochen. Tierversuche mit Auszügen aus verdorbenem Mais sind schon oft gemacht; auch an bakteriologischen Untersuchungen fehlt es keineswegs. Nach Paltauf & Heider sowie nach anderen Autoren wird der Maissamen in feuchten Jahren vom Bacillus maïdis Cuboni und vom Bacillus mesentericus fuscus befallen und zersetzt; unter den dabei entstehenden Zersetzungsprodukten, den Maisptomainen, soll sich auch ein in Alkohol lösliches nikotinartiges und ein strychninartiges befinden, und diese sollen die Pellagra verursachen. Man hat solche Pellagragifte schon früher aus dem Mais darzustellen versucht, z. B. in Gestalt des Pellagroceins, jedoch hat sich ein sicherer Beweis des Zusammenhangs dieser Stoffe mit der Krankheit dabei weder früher noch jetzt erbringen lassen. Ferner kennen wir weder die chemische Formel noch die Wirkung dieser Stoffe hinreichend genau. Gosio hat 1894 die Theorie aufgestellt, wonach der Mais beim Verderben von Penicillium glaucum oder verwandten Pilzen befallen und durch diese chemisch umgewandelt wird. Auf sterilem Mais veranlasst nämlich eine Reinkultur des genannten Pilzes die Bildung krystallinischer giftiger Phenole. Diese sollen die pellagrösen Erkrankungserscheinungen bedingen. Nach Ceni & Besta wird der nicht ganz ausgetrocknete Mais von Aspergillus fumigatus befallen, dessen Sporen auf diese Weise in den menschlichen Darmkanal gelangen, wo sie sich vermehren und Toxine produzieren. Durch letztere werde die Pellagra hervorgerufen. Für die Anwesenheit von Toxinen spricht, dass nach Babes im Blute der Erkrankten Antitoxine sich bilden, so dass man vergiftete Tiere mit Hilfe von Pellagraserum (aus dem Blute von Pellagrarekonvalescenten) retten könne. Im Harn von Pellagrösen hat Brugnola Tyrosin (ohne Leucin) nachgewiesen, was auf eine schwere phosphorähnliche Giftwirkung hindeutet. Das Tyrosin soll dabei auch im nicht eingedampften Harne in Nadelform enthalten sein.

Sekt. Bei Menschen findet sich chronischer Magenkatarrh mit Ekchymosen und flachen Geschwüren in der Schleimhaut. Im oberen Dünndarm Atrophie der Muscularis. Die Peyerschen Plaques

des unteren Dünndarms zeigen Hyperämie und geschwürigen Zerfall. Mit Rücksicht auf diesen Befund fassen einige die Pellagra als intestinale Mykose auf. In der Herzmuskulatur besteht braune Atrophie. In der Milz und Leber reichliche Pigmentablagerungen, welche auf Blutkörperchenzerfall hindeuten. Fettpolster und Muskulatur geschwunden. Knochen brüchig. Atrophie und Verfettung der vom Vagus innervierten Organe, d. h. des Herzens, der Lungen, der Leber, der Milz, der Nieren und des Darmes. Im Nervensystem können die verschiedenartigsten Veränderungen vereinzelt gefunden werden; regelmässig finden sich nach Tuczek, Belmondo und P. Marie kombinierte Systemerkrankungen, namentlich Degeneration der Hinterstrang- und Pyramidenseitenstrangbahnen. Als Begleiterscheinung tritt Degeneration der Ganglienzellen in der Gegend der Strangerkrankung, chronische Leptomeningitis und Arachnitis spinalis auf. In analoger Weise wie nach Farnkrautextraktvergiftung kann Sehnervenatrophie gefunden werden. Déjérine, v. Jaksch etc. sind geneigt, diese Veränderung mit denen des Rückenmarkes in Zusammenhang zu bringen und wollen eine multiple periphere Neuritis vorhergehen lassen, während Tuczek bei mehreren seiner Fälle das anatomisch intakte Verhalten der untersuchten peripheren Nerven betont. Bietti, welcher die grösste Kasuistik auf diesem Gebiete zur Verfügung hat, wagt keine bestimmten Schlüsse zu ziehen. Einfache Opticusatrophie hält er für nicht sicher konstatiert oder wenigstens für sehr selten.

Ther. Das erste muss natürlich die Entziehung der giftigen Kost sein. Noch besser ist, wenn prophylaktisch die Regierung dafür sorgt, dass der frisch geerntete Mais vorschriftsmässig in besonderen Trockenöfen gedörrt und zum Teil gegen Brot umgetauscht wird. Zum Anbau ist statt des gewöhnlichen der schneller reifende Zea Mais praecox zu empfehlen. Spezialkrankenhäuser für Pellagröse sind von grossem Nutzen. Ueber Pellagraserum wurde schon oben gesprochen.

Lit. J. Frank, Hautkrankheiten Bd. **3**, p. 233 (ältere Lit.). — Hirsch, Handb. d. historisch-geogr. Pathologie Bd. **2**, p. 150 (vollständige Uebersicht). — W. Winternitz, Vj. f. Dermat. u. Syph. 1876, p. 154. — Annali di Agricoltura Nr. 18: la pellagra in Italia. Roma 1880 (amtliche ministerielle Publikation, welche in 283 Nummern die ges. Lit. von 1755—1880 aufzählt). — Lombroso, La pellagra nella provincia di Mantova. Roma 1878. — Derselbe, Studi clin. ed esperim. nella natura della pellagra. Milano 1870. — Derselbe, Indagine chimiche, fisiologiche e terapeutiche sul mais guasto. Milano 1872. — Derselbe, Gaz. med. Lombard. 1875, Nr. 33; Rivista clin. di Bologna, dec. 1875, p. 36; Lo Sperimentale sett. 1876, p. 353; Rivista clin. di Bologna genn. 1878, p. 8; Gaz. med. Lombard. 1880, Nr. 47. — Derselbe, Trattato profilattico e clinico della pellagra. Torino 1892. — Neusser, Sitz.-Ber. der Wiener Aerztegesellsch. vom 21. Jan. 1887. — Paltauf & Heider, Wiener med. Jb. 1888, p. 383. — Berger, Wiener med. Kl. 1890. — Fr. Tuczek, Neurol. Cbl. 1887, p. 440; D. m. W. 1888, Nr. 12. — E. Belmondo, Riforma med. 1889, Nr. 250. — Geber, Eulenburgs Realenc., zweite Aufl., Bd. **15**, 1888, p. 277. — v. Düring, ebenda, dritte Aufl., Bd. **18**, 1898, p. 342 (mit weiterer Lit.). — Cesare Agostini, Prager m. W. **18**, 1893, Nr. 32 (Chemismus der Verdauung bei Pellagra). — H. v. Rosen, St. Petersb. m. W. 1894, Nr. 22 (Pellagra in Russland). — P. Marie, Semaine méd. 1894, p. 17. — S. Venturi, Medicina contempor. 1887, Nr. 6. — Ludw. Berger, Wiener Klinik 1890, H. 6. — Fr. Tuczek, Klinische und anatomische Studien über die Pellagra. Berlin 1893 (mit 1 Karte u. 9 Tafeln). — L. Alpago-Novello, Schm. Jb. Bd. **244**, 1894, p. 142 (Pellagra macht Senium praecox). — Cesare

Lombroso, Die Lehre von der Pellagra. Deutsch von Hans Kurella. Berlin 1898 (mit 5 Tafeln). — Brugnola, Inn. Cbl. 1900, p. 553. — E. Vollmer, Dermatol. Ztschr. Bd. 7, 1900, Juni (Hautveränderungen). — Med. Woche 1901, Nr. 34, p. 369 (Zusammenfassung der drei wichtigen Theorien). — V. Babes & V. Sion, Ber. d. Naturforsch.-Vers. zu München 1900, p. 310 (Veränderungen des Nervensystems). — Dieselben, Nothnagels spez. Path. u. Ther. Bd. **24**, 1901, 2. Hälfte, 3. Abt. — Uhthoff, Graefe-Saemisch, Handb. der ges. Augenhk. Lief. 32—34, p. 100 (mit Lit.). — Am. Bietti, Klin. Monatsbl. f. Augenhk. Jg. **39**, 1901, p. 337. — Ceni & Besta, Pathol. Cbl. Bd. **13**, 1903, H. 23. — V. Babes, Wiener med. Presse 1903, Nr. 25—26.

Mit Maidismus haben die früher als Mittel bei Blasenkatarrh verwandten Stigmata Maidis nichts zu thun, deren wirksames Prinzip nach Schischkin & Riasnianski das vasomotorische Centrum und den Herzmuskel reizt und dadurch drucksteigernd wirkt. Auch der als Ustilago Maidis bezeichnete Maisparasit steht damit in keinem Zusammenhang. Man schreibt ihm mutterkornartige Wirkungen zu, die ich aber nicht finden konnte. Maismutterkorn hat damit nichts zu thun; es wirkt wie unser Mutterkorn.

Lit. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 347; Gynäkol. Cbl. 1886, Nr. 20. — Rademaker & Fischer, Pharmac. Journ. and Trans. **18**, 1887, p. 91 (in Ustilago Maidis soll Sklerotinsäure, über die wir S. 601 sprechen werden, Trimethylamin und Ustilagin gefunden worden sein). — St. Schischkin & Riasnianski, Le Physiologiste russe **2**, 1902, p. 303.

9. Gossypismus. In den Presskuchen der Baumwollensamen von **Gossypium herbaceum L.** (Malvaceae), welche aus Amerika in Unmenge auf den europäischen Markt als Futtermittel für Haustiere kommen, ist neben dem längst bekannten relativ unwirksamen Cholin eine uns noch unbekannte chemische Substanz enthalten, welche diesem Futter giftige Wirkung verleiht. Reicht man längere Zeit nur sehr kleine Mengen davon Schafen oder Kälbern, so gehen die Tiere unter Abmagerung kachektisch und hydrämisch zu Grunde und bei der Sektion findet sich mindestens ein Organ schwer verändert, nämlich die Niere, welche hochgradige parenchymatöse Nephritis zeigt. Im übrigen findet sich nur als Folge der Nephritis Ascites, Anasarca und Hydrothorax. Hat man grössere Mengen gefüttert, so tritt ziemlich rasch eine hämorrhagische Gastroenteritis, blutiger Durchfall, Albuminurie und Hämaturie hinzu, sowie nicht selten auch Ikterus. Weiter kommt es zu Blasenlähmung, Muskelschwäche der Extremitäten, Schwanken, Schlafsucht, Lähmungserscheinungen einzelner Muskelgruppen und bei trächtigen Tieren zu Abort. Sehr merkwürdig ist ein namentlich von Curdy betontes Vergiftungssymptom, bestehend in Trigeminuslähmung mit folgender Erblindung. Die amerikanischen Farmer behaupten, dass bei reichlicher Fütterung der Baumwollpresskuchen dies Symptom recht häufig vorkomme. Die Annahme, dass nur verdorbene Presskuchen, in welchen man eine Umwandlung des Cholin in Neurin oder in Leichenmuskarin vermuten könnte, solche Vergiftungen bedingen, ist unzulässig, weil auch die ganz frischen Presskuchen ebenso wirken. Seit kurzem verwendet man Präparate aus Baumwollpresskuchen als milchvermehrendes Mittel bei Wöchnerinnen. Ob diese in analoger Weise krankmachend wirken können, ist noch nicht bekannt, aber nicht undenkbar.

Bei der **Sekt.** von drei durch Fütterung mit Baumwollenkuchen vergifteten Bullen fand Gips 1886 die Darmschleimhaut ge-

schwollen, den Darminhalt blutig, in der Bauchhöhle ein hämatinhaltiges Transsudat. Leber stark vergrössert und sehr weich, wie bei Phosphorverg.; Nieren hochgradig geschwellt durch akute parenchymatöse hämorrhagische Nephritis; in der Harnblase blutiger Harn. In der Höhle des Herzbeutels und der Pleuren blutiges Transsudat; in den Bronchien blutiger Schaum. Myokard hochgradig getrübt, wie gekocht aussehend; unter dem Epikard und Endokard Hämorrhagien. Auf der Hornhaut fand Curdy Geschwüre, Abscesse und Staphylombildung.

Lit. Sämtliche Berichte finden sich übersichtlich zusammengestellt bei Fröhner, Tox. p. 295.

10. Vergiftung durch andere Presskuchen. Die Presskuchen der Bucheckern, d. h. der ölreichen Früchte von **Fagus silvatica L.** (Cupuliferae), haben schon oft zu Verg. von Haustieren geführt, welche mit der durch Baumwollensamen eine gewisse Aehnlichkeit hat, aber niemals wissenschaftlich erforscht worden ist. Man hat die Giftigkeit auf Kosten eines darin enthaltenen Stoffes, des Fagins, setzen wollen; jedoch bedarf selbst die Existenz dieses Stoffes noch sehr der Bestätigung. Nach Dragendorff soll er in der Samen- und Fruchthaut sich finden. — Nach Verfütterung von Sesamkuchen an 100 Ochsen hat Deyerling Kolik, Zittern, Dyspnöe, Aufblähung etc. wahrgenommen. Diese Kuchen werden bei der Auspressung des Oeles der Samen von **Sesamum indicum L.** und von **Sesamum orientale L.** (Pedaliaceae) gewonnen. Sie bedürften wohl einer genaueren Prüfung, denn die der ersten Art sind seit alters als Emmenagogum und Abortivum im Gebrauche. — Die Presskuchen der gleichfalls ölreichen Erdnuss, **Arachis hypogaea L.** (Papilionaceae), haben in Mecklenburg mehrfach lupinoseartige Erscheinungen an Haustieren hervorgerufen. Nach Untersuchungen meines Institutes waren glykosidische oder alkaloidische Gifte in den betreffenden Presskuchen nicht nachweisbar; auch hatte keine Ptomatinbildung stattgefunden; wohl aber liess sich ein für einzelne Blutarten agglutinierend wirkender Eiweissstoff nachweisen. — v. Knieriem fand auch die Hanfkuchen von **Cannabis sativa L.** (Cannabaceae) bei längerer Darreichung giftig.

Lit. Deyerling siehe bei Fröhner, Tox. p. 297. — Flückiger, Schweizer Wochenschr. f. Pharm. 1866, Nr. 37; Jahrb. f. Pharmazie 1874, p. 92 (Sesamum). — W. v. Knieriem, Baltische Wchschr. f. Landw. 1889, Nr. 41—43. — M. Gonnermann, Chem.-Ztg. 1894, Nr. 27.

11. Phloridzinvergiftung. In der Wurzelrinde des Apfelbaumes, **Pirus Malus L.** und **Pirus acerba D.C.** (Pomaceae), fand 1835 de Koninck eine später als Glykosid erkannte Substanz, welche er (von Phloios, Bast und Rhiza, Wurzel) Phloiorrhizin oder (fehlerhaft verkürzt) Phloridzin nannte. Es findet sich in geringerer Menge auch in der Stammes- und Zweigrinde sowie in den Blättern des Apfelbaums (hier anfänglich als Isophloridzin bezeichnet), ferner in der Wurzelrinde des derselben Familie angehörigen Birnbaumes, **Pirus communis L.,** in der des Kirschbaumes, **Prunus Cerasus L.** (Rosaceae), und des ebendahin gehörigen Pflaumenbaumes, **Prunus domestica L.** Es krystallisiert in seidenglänzenden Nadeln von der Zusammensetzung $C_{21}H_{24}O_{10} + 2H_2O$, die sich in kaltem Wasser nur 1 : 1000, in kochendem aber in jedem Verhältnis und auch in kalten Alkalien leicht lösen. Auch in Alkohol sind sie gut löslich,

in Aether aber kaum. Die Lösungen sind linksdrehend. Lösungen in fixen Alkalien zersetzen sich unter Rotbraunfärbung an der Luft rasch; solche in Ammoniak wandeln sich in blaues Phloridzeïnammoniak $C_{21}H_{30}N_2O_{13} . NH_3$ um. Hydrolytische Spaltung mittels verd. Mineralsäuren liefert folgende Produkte:

$$\underset{\text{Phloridzin}}{C_{21}H_{24}O_{10}} + H_2O = \underset{\text{Phloretin}}{C_{15}H_{14}O_5} + \underset{\text{Glukose.}}{C_6H_{12}O_6}$$

Das Phloretin ist ein Kondensationsprodukt aus Phloretinsäure oder Paraoxyhydratropasäure $C_6H_4(OH)CH(CH_3)COOH$ und aus dem S. 132 besprochenen Phloroglucin $C_6H_3(OH)_3$. Durch das im Molekül des Phloridzins steckende Phloroglucin erklärt sich die beim Mischen von alkoholischer salzsaurer Vanillinlösung mit Phloridzin auftretende Rotfärbung. Fehlingsche Lösung wird von unzersetztem Phloridzin nicht reduziert. Zufällige Vergiftungen von Haustieren durch Phloridzin sind nicht bekannt. Auch die früher beliebte Verwendung des Phloridzins bei Kranken scheint zu schweren Symptomen nicht geführt zu haben. Erst durch v. Mering wissen wir, dass unser Glykosid bei Menschen und den meisten Tieren zum Auftreten von Traubenzucker im Harn Anlass giebt. Das geeignetste Versuchstier ist der Hund, während das Kaninchen viel weniger geeignet ist. Der Zucker tritt sowohl nach innerlicher als nach subkutaner Einverleibung ein und stammt nicht aus der Spaltung des Phloridzins, da dieses nach subkutaner Einspritzung quantitativ im Harn wieder erscheint, und da die ausgeschiedene Zuckermenge die im Phloridzin gebunden enthaltene um mehr als das Zehnfache übertreffen kann. v. Mering hat gleich anfangs die Behauptung ausgesprochen, dass unser Gift bei kleinen Dosen die Niere nicht hungernder Tiere in eigentümlicher Weise krank macht, so dass der normale Blutzucker, welcher sonst von der Niere zurückgehalten wird, jetzt durchgelassen wird und mit dem Harn weggeht. Dadurch entsteht eine unter Umständen beträchtliche Glukosurie. v. Mering stützt diese seine Ansicht darauf, dass er den Zuckergehalt des Blutes solcher Tiere nicht vermehrt, sondern vermindert fand. Minkowski hat diese Angabe bestätigt. Mosberg untersuchte an mit Phloridzin vergifteten Fröschen die Zuckerausscheidung nach der von mir in Bd. I, S. 188 besprochenen Nussbaumschen Methodik und kam zu dem Schlusse, dass die Zuckerausscheidung bei Phloridzinfröschen in den gewundenen Kanälchen stattfindet, während sie ohne Phloridzin nach Zuckerinjektion durch die Glomeruli stattfindet. Nach Achard, Delamare und Richter begünstigt bestehende Nephritis die Phloridzinglukosurie nicht nur nicht, sondern verlangsamt und mindert sie. Dadurch wird ebenfalls bewiesen, dass die Niere wenn nicht der einzige, so doch der erste Angriffspunkt des Phloridzins ist. Nach Pavy bilden die Nierenzellen unter dem Einfluss unseres Giftes aus Eiweiss Zucker. Auch Spiro & Vogt sprechen sich auf Grund eingehender Versuche dahin aus, dass unser Gift nur dadurch Diabetes macht, dass es die Niere reizt bezw. schädigt. Biedl & Kolisch haben demgegenüber — allerdings unter Widerspruch z. B. von Lewandowsky, von Czyhlarz & Schlesinger — dargethan, dass bei Verwendung genügend grosser Dosen dieses Stoffwechselgiftes Nieren und Leber an ihre Venen ein sehr zuckerreiches Blut abgeben. So wurden in der Lebervene bis 0,8% Zucker gefunden. Es findet also mindestens in den genannten beiden Organen, vielleicht

aber auch noch in anderen bei grossen Dosen des Giftes auch eine Zuckerbildung statt. Diese kann nicht nur auf Glykogen sich erstrecken, da sie auch an glykogenfreien Tieren noch auftritt. Kraus hat durch sinnreiche Versuche wahrscheinlich gemacht, dass hier in der That eine Zuckerbildung aus Eiweiss auf dem Wege über die Monoaminsäuren stattfindet. So erklärt es sich, dass Alaninfütterung diese Zuckerbildung bei jungen Katzen erheblich steigerte. Wie v. Mering gleich richtig gefunden hat, vermehrt das Phloridzin bei Hungertieren in sehr hohem Grade den Eiweisszerfall. Dass auch bei Kaninchen im Hungerzustand nach Phloridzinvergiftung aus zerfallendem Eiweiss grosse Mengen von Traubenzucker entstehen, haben Cremer & Ritter schon 1893 dargethan. Beim Karenztier treten weiter unter Sinken der Gewebsalkalescenz die S. 106 erwähnten Acetonkörper, nämlich Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure im Harn auf, während der im Stickstoffgleichgewicht befindliche Hund nach Baer keine einzige dieser Substanzen bildet. Endlich hat Rosenfeld die sehr interessante Entdeckung gemacht, dass bei Hungerhunden unser Gift ganz regelmässig eine Bildung von Fettleber mit 25—75% Fett, auf Trockensubstanz berechnet, veranlasst. Das Fett dieser Lebern liegt, wenn es noch nicht den ganzen Acinus füllt, in den centralen Teilen der Leberläppchen, analog dem Auftreten bei den Arsenlebern von Saikowski. Bei anderen Verfettungen durch Gifte wird das Fett zuerst in die Zellen der Peripherie des Acinus eingelagert. Die Zellen selbst bleiben normal. Wurden die Tiere Rosenfelds nach dem Eintritt der Leberverfettung nicht getötet, sondern wieder normal ernährt, so verlor sich das Fett und die Lebern wurden wieder ganz normal. Schon dies Faktum spricht dafür, dass es sich nur um Fettinfiltration handelte. Rosenfeld konnte diesen Beweis aber auch noch sehr elegant an Hammelfetthunden erbringen, denn an diesen trat bei ganz gleicher Versuchsanordnung Hammelfett aus den gewöhnlichen Fettdepots in die Leber ein. Die Leberanalyse ergab dann bis 50% Hammelfett. Ein dritter Beweis, dass es sich nicht um fettige Degeneration handelte, wurde von Rosenfeld dadurch erbracht, dass er den mit Phloridzin vergifteten Hungerhunden Glykogenbildner reichte. In diesem Falle verhinderte die Aufstapelung des Glykogens in den Leberzellen die Aufstapelung des Fettes an demselben Orte. Wurden endlich die Hunde so lange auf Karenz gesetzt, dass sie fast kein Fett mehr in den Fettdepots besassen, so blieb auch bei jetzt erfolgender Phloridzinvergiftung die Fetteinwanderung in die Leberzellen aus. Dass bei der Sektion von Hungertieren, welche mit Phloridzin längere Zeit vergiftet worden sind, sich besonders auch in der Niere anatomische Veränderungen finden, kann nicht Wunder nehmen. Ich nenne als solche Koagulationsnekrose der Tubuli contorti, Fetteinlagerung in die Epithelien der Rinde, Nephritis, Cylinder- und Leukocytenausscheidung im eiweissreichen Harne. — Das Phloretin wirkt analog dem Phloridzin. Schädigung der Niere, und zwar selbst der vom Phloridzin verschonten Glomeruli, aber ohne Zuckerausscheidung sah Kossa auch nach Vergiftung mit Hesperidin $C_{50}H_{60}O_{27}$ auftreten. Dieses in der Familie der Aurantiaceae sehr verbreitete, sich z. B. in der Fruchtschale von **Citrus Limonum Risso** findende Glykosid hat insofern mit dem Phloridzin Verwandtschaft, als es bei der Spaltung neben Zucker

Hesperetin liefert, welches wie das Phloretin ein Paarling des Phloroglucins ist. Noch näher steht dem Phloridzin übrigens das Glycyphyllin $C_{21}H_{24}O_9$ der Blätter von **Smilax glycyphylla Sm.** (Liliaceae) aus Neuholland, da es beim Spalten Phloretin (und Rhamnose) liefert.

Lit. Die chemischen Arbeiten über Phloridzin, Phloretin, Glycyphyllin und Hesperidin siehe bei Roscoe-Schorlemmer, Lehrb. d. Chemie Bd. 8 (Braunschweig 1901), p. 590—593.

v. Mering, M. m. W. 1886, Nr. 17; Kongr. f. inn. Med. 5, 1886, p. 186 u. **6**, 1887; Z. f. kl. M. Bd. **14**, 1888, p. 405 u. Bd. **16**, 1890, p. 431. — Thiel, Diss. Königsberg 1887 (Phloridzindiabetes nach Leberexstirpation bei Vögeln). — Langendorff, citiert bei v. Mering, Z. f. kl. M. Bd. **16** (Phloridzindiabetes bei entleberten Fröschen). — O. Minkowski, Arch. exp. P. Bd. **23**, 1887, p. 145; Kongr. f. inn. Med. 1892. — Quinquaud, Phys. Cbl. **4**, 1889, p. 71 (Einfluss auf den Stoffwechsel). — Moritz & Prausnitz, Z. f. Biol. Bd. **27**, 1890, p. 81 (die Resorption des Phl. im Darm ist eine vollständige). — Külz & Wright, ebenda Bd. **27**, 1890, p. 181 (über dasselbe). — Lépine & Barral, Compt. rend. **113**, 1891, p. 1014 (Phl. vermehrt das diastatische Ferment des Blutes). — H. Hildebrandt, B. kl. W. 1892, Nr. 1 u. Virch. Arch. Bd. **131**, 1893, p. 26 (Sizygium Jambolanum schwächt die Wirkung des Phl.). — W. Prausnitz, Z. f. Biol. Bd. **29**, 1893, p. 168 (der Zucker entsteht aus Eiweiss). — M. Cremer & A. Ritter, ebenda Bd. **28**, 1892, p. 459 und Bd. **29**, 1893, p. 259 (dasselbe am Hungerkaninchen). — H. Hildebrandt, B. kl. W. 1894, Nr. 6 (Piperazin erniedrigt den Phl.-Diabetes). — Trambusti & Nesti, Zieglers Beiträge Bd. **14**, 1893, p. 341; Inn. Cbl. 1895, p. 317 (der Acetongehalt des Harns macht Nekrose der Epithelien der gewundenen und geraden Kanäle der Niere). — Zuntz, Arch. An. u. Phys. 1895, p. 570 (Phl. reizt direkt die Nierenepithelien). — F. Coolen, Arch. internat. Pharmacod. **1**, p. 277 (die Phl.-Albuminurie des Hundes wird selbst für die chron. Verg. bestritten). — Gg. Rosenfeld, Kongressbericht des Inn. Cbl. 1895, p. 27 (Phl. macht Fetteinwanderung in die Hungerleber des Hundes). — X. Pittinger, Zum Glykogengehalt der Leber bei Phl.-Diabetes. Diss. Würzburg 1895. — Bernh. Mosberg, Ueber die Ausscheidung des Phl. und des Zuckers in der Niere. Diss. Würzburg 1898. — Graham Lusk, Z. f. Biol. Bd. **36**, 1898, p. 82 (Zuckerdarreichung mindert den durch Phl. vermehrten N-Zerfall). — Biley, Nolan & Lusk, Americ. Journ. Physiol. **1**, 1898, p. 395 (Gelatine wirkt ähnlich wie Zucker). — C. Paderi, Malys Jbt. 18, 1898, p. 669 (Phl. soll das zuckerbildende Centrum reizen; mit Eiweisszerfall habe dieser Diabetes nichts zu thun). — M. Cremer, Z. f. Biol. Bd. **37**, 1898, p. 59 (die Meringsche Erklärung der Wirkung des Phl. ist die beste). — Ch. Achard, Compt. rend. **123**, 1899, p. 322 (bei Nierenkranken wirkt das Phl. schwächer als bei Gesunden). — Val. Delamare, La glycosurie phloridzique; son application à l'exploration chirurgicale des fonctions rénales. Paris 1899. — Fr. Richter, Z. f. kl. M. Bd. **41**, 1900, p. 160. — H. Montuori, Malys Jbt. **30**, 1900, p. 891 (Phl. steigert in hohem Grade die Ausscheidung durch die Niere). — S. Leone, ebenda **30**, 1900, p. 892 (das Phl. vermehrt unabhängig von der Niere den Blutzucker). — Hartogh & Schumm, Arch. exp. P. Bd. **45**, 1900, p. 11. — Alb. Seelig, D. m. W. 1900, p. 705 (Nekrose der Tubuli contorti bei Kaninchen nach 4wöchentlicher Verg.). — Jul. v. Kossa, Z. f. Biol. Bd. **40**, 1900, p. 324 (Nephritis bei Kan. nach Phl. ohne Beteiligung der Glomeruli, nach Hesperidin mit Beteiligung derselben). — L. Casper & P. Fr. Richter, B. kl. W. 1900, p. 643 (Menschen mit einseitiger Nierenerkrankung scheiden nach Subkutaninj. von Phl. durch die gesunde Niere mehr Zucker aus als durch die kranke). — Arth. Biedl & Rud. Kolisch, Kongr. f. inn. Med. **18**, 1900, p. 573. — Mc D. Ray & Lusk, Americ. Journ. of Physiol. **3**, 1900, p. 139. — L. v. Aldor, Inn. Cbl. 1901, p. 510 (am Menschen tritt schon nach 0,005 Phl. bei subkutaner Einspritzung Diabetes ein). — Lewandowsky, Arch. An. u. Phys. 1901, H. 5—6 (nach Exstirpation der Niere macht Phl. keine Glykämie; folglich ist die Niere der Angriffspunkt des Mittels). — E. v. Czyhlarz & W. Schlesinger, W. kl. Rundschau 1901, Nr. 41 (bei 7 Hunden trat nach Phl. keine Steigerung im Zuckergehalte des Blutes auf). — R. Lépine, Arch. de Méd. exp. **13**, 1901, p. 710. — Gr. Lusk, Z. f. Biol. **24**, 1901, p. 31; New York Univ. Bull. of the med. sc. 1901, oct., p. 145. — K. Spiro & H. Vogt, Kongr. f. inn. Med. **20**, 1902, p. 524 (nur weil das Phl. die Niere schädigt, macht es Glukosurie). — Otto Loewi, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 48

(innerlich verabfolgtes Phl. findet sich beim Hund in einer nicht glykosidischen, aber noch wirksamen Form im Kot wieder). — Derselbe, ebenda p. 56 (Phl. liefert keine Glukuronsäuren). — Derselbe, ebenda Bd. **50**, 1904, p. 326 (Phl.-Diurese). — A. Rosenthal, D. Arch. f. kl. M. Bd. **78**, 1903, p. 94 (nach Phl. und Kantharidin tritt keine Fettzunahme der Niere oder Leber bei Kan. ein). — Pavy, Brody & Siau, Journ. of Phys. 1903, Nr. 6. — Gg. Rosenfeld, Ergebn. der Phys. Jg. **2**, 1903, Abschnitt Fettbildung, zweiter Teil. — Derselbe, Verhdl. d. D. Pathol. Ges., sechste Tagung 1903, p. 73. — E. Rumpf, Pflüg. Arch. Bd. **97**, 1903, p. 98. — F. Kraus, B. kl. W. 1904, Nr. 1. — Kot. Yokata, Hofmeisters Beiträge Bd. **5**, 1904, p. 313. — J. Baer, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 271.

9. Mutterkorn.

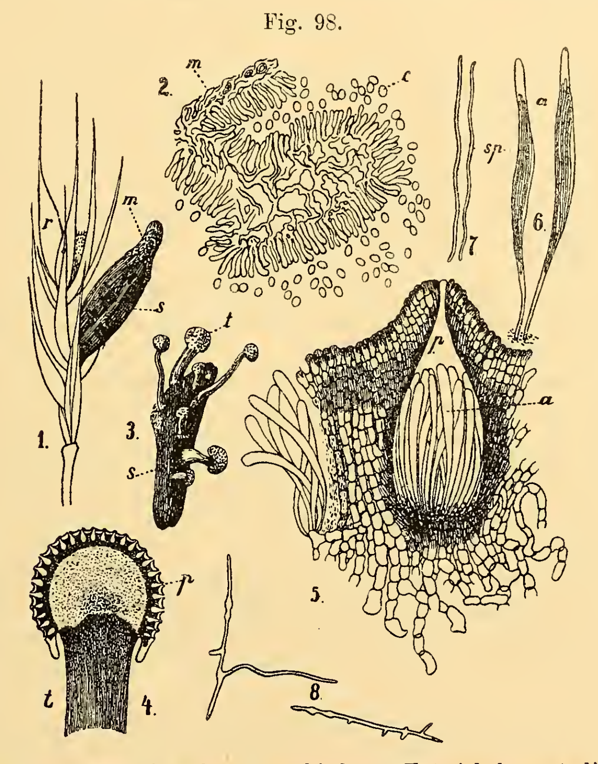
Botanisches. Unter Mutterkorn, Secale cornutum der Apotheke, verstehen wir das sogen. Dauermycel des zu den Kernpilzen (Pyrenomycetes) gehörigen Pilzes **Claviceps purpurea Tulasne.** Der Pilz hatte früher auch noch die Namen Sclerotium clavus und Sphacelia segetum, von denen sich die Benennungen einiger im Mutterkorn enthaltenen Substanzen ableiten. Wir kennen jetzt fünf Spezies von Claviceps, welche unserem Mutterkorn ähnliche Dauermycelien entwickeln und ihm auch in chemischer Zusammensetzung toxikologischer Wirkung nahe stehen. Unsere Spezies befällt als Parasit am häufigsten den Roggen, seltener Weizen, Hafer, Gerste sowie einige Grasarten, wie Poa, Phleum, Anthoxanthum, Agrostis, Glyceria, Elymus etc. Das locker in der Kornähre sitzende Mutterkorn fällt beim Schneiden der Aehren und Binden der Garben zum Teil aus und bleibt den Winter über auf dem Acker liegen. In unserer Fig. 98 sitzt es bei 1 noch locker in der Aehre und ist im unteren Teile (s) dicker als im oberen (m); hier ist nämlich ein Rest Pilzgewebe, der nicht in die Dauerform umgewandelt ist, bestehen geblieben. Am Ackerboden verliert sich dieser Rest. Im Frühjahr schiessen aus dem am Boden liegenden (3) Mutterkornsclerotium (s) einige Köpfchen tragende Pilze (t) hervor. Ein solches Köpfchen ist (in 4) bei Lupenvergrösserung im Durchschnitt dargestellt. An der Peripherie des Köpfchens sieht man zahlreiche eiförmige Hohlräume (p), Perithecien (d. h. in der Peripherie befindliche Behälter) genannt. Unter dem Mikroskop sieht man (5) in jeder Perithecie (p) eine grosse Anzahl Schläuche (a), Asci genannt. Bei starker Vergrösserung (6) erkennt man in jedem solchen Schlauche (a) eine Anzahl langer fadenförmiger Gebilde (7 sp), Stylosporen genannt. Diese werden durch Platzen der Schläuche frei und gelangen durch den Wind auf den Fruchtknoten von Gramineenblüten, wo sie sofort zu sprossen beginnen (8) und bald zu einem Gewirr von Fäden auswachsen, die ein lockeres Mycelium (2 m) bilden, aus dem sich durch Abschnürung kleine rundliche Sporen (2 c), Konidien genannt, absondern, welche von bestimmten Insekten auf andere Blüten übertragen werden und hier ebenfalls Mycelbildung veranlassen. Sobald das Mycel der befallenen Blüten den ganzen Fruchtknoten ausgesaugt und vernichtet hat, wird es allmählich fester und umgiebt sich mit einer dunkeln Schicht. Damit ist die Mutterkornbildung vollendet. Je sorgfältiger die Bodenkultur eines Landes betrieben wird, desto weniger Mutterkorn kommt zur Entwicklung. So kommt es, dass in Europa nur noch zwei Länder als

Mutterkornkammern in Betracht kommen, Russland und Spanien. Aus diesen beiden stammt mehr als 90 % des bei uns (frühestens im März des der Ernte folgenden Jahres) auf den grossen Markt kommenden Mutterkorns.

Chemisches. Wir müssen im Mutterkorn wirksame und unwirksame Bestandteile unterscheiden. Von den **unwirksamen** nenne ich nur ganz kurz die folgenden:

1. Reichliche Mengen von sauren Phosphaten des Kalcium, Magnesium und Kalium, welche neben Ergotinsäure und Gärungs-

Fig. 98.



Das Mutterkorn in seinen verschiedenen Entwickelungsstadien.

milchsäure (s. diese unten) die saure Reaktion der wässerigen Mutterkornextrakte bedingen und die Hauptmenge der Asche ausmachen.

2. Vier von Dragendorff & Podwyssotzki dargestellte Farbstoffe Sklererythrin, Sklerojodin, Skleroxanthin und Sklerokrystallin. Der erste Farbstoff, welcher reichlich vorhanden ist, einschliesslich des zweiten, bedingt die dunkle Farbe der Mutterkornrinde und eignet sich zum Mutterkornnachweis. Behandelt man frisches, nicht ranziges Mutterkorn mit nichtsaurem Aether, so bleibt dieser farblos, während er bei vorheriger Durchfeuchtung des Mutterkornpulvers z. B. mit Weinsäure sich kochenilleartig färbt. Schüttelt man diesen Aetherauszug jetzt mit schwachen Alkalien, so geht der Farbstoff, da er eine Säure ist, in die alkalische wässerige Flüssigkeit

mit intensiv roter Farbe über. Zu weiterer Reinigung kann man ihn nach Ansäuern z. B. mit Oxalsäure wieder in Aether überführen. Der Farbstoff hat, wie wir beim Nachw. besprechen werden, charakteristische Absorptionsstreifen. Versetzt man eine verdünnte alkoholische Lösung des Farbstoffes mit Kalk- oder Barytwasser, so entstehen blauviolette Niederschläge. Eine solche Farbstoffkalkverbindung findet sich in der Rinde des Mutterkorns. Merkwürdigerweise löst sich im Dekokt des frischen Mutterkorns davon etwas, im Dekokt des alten verlegenen Mutterkorns aber nicht. Neutrales Bleiacetat bildet einen blauvioletten Niederschlag, Kupfersalze einen reinvioletten, Zinnchlorür einen johannisbeerfarbenen, Eisenchlorid einen tiefgrünen, Chlor- und Bromwasser einen zitronengelben. — Zum Schluss sei noch das von Jacobj analysierte Ergochrysin genannt.

3. Glyceride der Fettsäuren sind im Mutterkorn bis zu 33 % enthalten und werden beim längeren feuchten Aufheben durch eine Mutterkornlipase zerlegt. Olein- und Palmitintriglycerid sind am reichlichsten vorhanden. Alle fettlösenden Mittel, welche man zur Entfettung des Mutterkorns in Vorschlag gebracht hat, entziehen mit dem Fett auch wirksame Substanzen; am wenigsten thut dies kalter Petroläther.

4. Ein cholesterinartiger Körper, Ergosterin genannt.

5. Mykose oder Pilzzucker, der nach Buchheim leicht durch Gärung in Milchsäure übergeht.

6. Pilzcellulose, aber kein Amylum. Jod und konz. Schwefelsäure färben die Pilzcellulose nicht blau, sondern gelb.

7. Mannit wurde von drei verschiedenen Autoren gefunden.

8. Ein Mannan, d. h. ein anhydridartiges Kondensationsprodukt der Mannose. Dieses hat Gummicharakter und erschwert die Resorbierbarkeit der wässerigen Mutterkornextrakte, in denen es reichlich vorhanden ist.

9. Methylamin und Trimethylamin. Beim Erwärmen von wässerigen Mutterkornauszügen mit Kalilauge entwickelt sich Geruch nach Trimethylamin. Dies ist eine beliebte Nachweismethode des Mutterkorns. Sie beruht nach Brieger auf der Zerlegung des sogen. Isocholins.

10. Leucin; vielleicht ist dies nicht präformiert.

11. Vernin wurde von E. Schulze & E. Bosshard gefunden.

12. Unwirksame Alkaloide, von denen eins von Jacobj genauer untersucht und Secalin benannt worden ist. Auch mehrere der als Ergotinin bezeichneten französischen und deutschen Handelspräparate erwiesen sich in der hier in Betracht kommenden Dose als unwirksam, namentlich die mehrmals gereinigten und umkrystallisierten, während die ungereinigten durch Gehalt an Cornutin wirksam waren.

Wirksame Bestandteile des Mutterkorns giebt es ohne Frage mehrere, deren Vorkommen in der Droge aber sehr stark schwankt. Zum Beweis dieser hochwichtigen Frage habe ich schon 1884 in meiner Monographie auf die von der Geschichte des letzten Jahrtausends berichteten stets bald nach der Ernte auftretenden Mutterkornepidemien hingewiesen, welche zwei ganz verschiedene Typen aufweisen, die man

als Ergotismus gangraenosus und Ergotismus convulsivus mit Recht auch schon längst unterschieden hat. Da nun keine einzige der bis jetzt im Mutterkorn nachgewiesenen Substanzen beide Wirkungen hervorruft, so ist schon damit bewiesen, dass in verschiedenen Jahren und in verschiedenen Ländern bald die eine und bald die andere Giftsubstanz in besonders grosser Menge im frischen Mutterkorn bezw. in aus solchem frischen Mutterkorn gebackenem Brote vorhanden ist. Ein Teil des noch jetzt geführten Streites um die Zusammensetzung des Mutterkornes wird damit hinfällig. Wir besprechen jetzt die einigermassen chemisch sichergestellten wirksamen Substanzen, und zwar zunächst lediglich nach der chemischen Seite.

1. Vor den beiden, die genannten Epidemien bedingenden nicht immer vorhandenen Giftsubstanzen ist eine andere, welche stets in beiden Sorten des Mutterkorns enthalten ist und den Hauptbestandteil der wässerigen Mutterkornextrakte (Ergotine) ausmacht, zu nennen. Betreffs der einzelnen Sorten von Ergotin sei auf die neue Ausgabe der Realencyklopädie der Pharmazie verwiesen, wo ich sie einzeln aufführe. Die in diesen Präparaten enthaltene, im Mutterkorn unzweifelhaft präformierte Substanz ist eine glykosidische Säure und hat von Zweifel den Namen Ergotinsäure erhalten. Mein Schüler Kruskal fand bei der Elementaranalyse derselben, abgesehen von 2,5 % Asche, 45,70 % C, 6,38 % H und 6,47 % N. Da keine krystallinischen Verbindungen bekannt sind, sind dies natürlich nur Annäherungswerte. Zur Darstellung der Säure wird das irgendwie entfettete Mutterkorn mit Aetheralkohol im Perkolator von Alkaloiden und Harzsäuren befreit und dann mit Wasser mehrfach ausgekocht. Die filtrierten Dekokte werden mit neutralem Bleiacetat gereinigt und die hellgelben Filtrate mittels ammoniakalischem Bleiessig ausgefällt. Dieser Niederschlag besteht aus ergotinsaurem Blei. Dieses wird erst mit bleiacetathaltigem Wasser und dann mit Alkohol gewaschen, welcher das NH_3 mit fortnimmt. Alsdann zersetzt man das ergotinsaure Blei, nachdem man es in Wasser suspendiert hat, mittels H_2S, engt das hellgelbe Filtrat im Vakuum ein und fällt aus dem dabei entstandenen Sirup die freie Säure mittels reichlichen Ueberschusses von Alkohol und wäscht sie mit wasserfreiem Aether, um sie sodann im Vakuum über $CaCl_2$ und H_2SO_4 dauernd aufzubewahren. An der Luft wird sie rasch dunkelbraun und schmierig, während sie im Vakuum ein lockeres gelbbraunes Pulver bildet. Sie ist in abs. Alkohol und in Aether unlöslich, zerfliesst aber in Wasser zu einer sauer reagierenden Flüssigkeit, welche mit Phosphorwolframsäure bei Anwesenheit von Mineralsäuren einen voluminösen Niederschlag bildet. Auch Kalkhydrat und Barythydrat bilden mit ihr Niederschläge. Auf Fehlingsche Lösung wirkt sie direkt nicht ein, wohl aber nach dem Zerkochen mit Mineralsäuren, wobei ihre Wirkung schwindet und neben Zucker eine organische Base abgespalten wird. Diese Base ist chemisch noch nicht weiter untersucht worden. Die Ergotsäure von Wenzell und die Sklerotinsäure von Dragendorff & Podwyssotzki enthalten als aktives Prinzip Ergotinsäure. Dragendorff & Podwyssotzki haben für ihr Präparat die Formel $C_{12}H_{19}NO_9$ aufgestellt, obwohl dasselbe nicht einheitlich zusammengesetzt ist. Ich habe selbst zwei von Podwyssotzki selbst dargestellte

„ganz reine“ Präparate untersucht, welche ganz verschiedene Zusammensetzung hatten. Skleromucin von Dragendorff & Podwyssotzki ist ein Gemisch von in Zersetzung begriffener Ergotinsäure mit Mannan und anderen zum Teil unorganischen Stoffen.

2. Mit dem Namen Sphacelinsäure habe ich 1884 eine in Wasser unlösliche, in Alkohol aber lösliche stickstofffreie Harzsäure bezeichnet, welche sich chemisch mit der Agaricinsäure des Lärchenschwammes vergleichen lässt. Sie wird dem Mutterkorn nach vorheriger Entfettung durch Pressen und nach Extraktion der Alkaloide mittels ClH-haltigen Wassers dadurch entzogen, dass der Presskuchen mit Alkohol erschöpft wird. Ein Teil der Sphacelinsäure ist freilich schon vorher mit den letzten Anteilen des Fettes mit in Lösung gegangen. Die sauer reagierende alkoholische Lösung, welche vom Presskuchen leicht abgetrennt werden kann, ist durch Sklererythrin rot gefärbt. Durch Zusatz einer kleinen Menge heiss gesättigter Barythydratlösung lässt sich der Farbstoff ausfällen; der Ueberschuss des Baryts wird durch Neutralisieren mit Schwefelsäure entfernt und das fast farblose Filtrat vorsichtig eingedunstet, wobei die Sphacelinsäure als amorphe Masse zurückbleibt. Jacobj, der sich nach mir mit dieser Substanz beschäftigt hat, nennt sie Sphacelotoxin. Nach ihm besitzt sie die Eigentümlichkeit, sich sehr leicht an andere Substanzen „anzulagern“, wodurch ihre Zersetzlichkeit gemindert wird. Die Verbindung mit dem Ergochrysin benannte Jacobj mit dem Namen Chrysotoxin, die mit dem Sekalin Sekalintoxin und die Natriumverbindung des Chrysotoxins benannte er Spasmotin. Für das leichtere Verständnis scheint es mir besser, diese drei neuen Namen für Substanzen, welche ja nach ihren Komponenten benannt werden können, wieder fallen zu lassen. Vahlen bestreitet geradezu, dass das Spasmotin eine chemisch einheitliche Substanz sei.

3. Neben unwirksamen Basen findet sich im Mutterkorn gewisser Jahrgänge und Länder mindestens ein ungemein stark wirkendes Alkaloid präformiert, welches in Deutschland nach meinem Vorgange mit dem Namen Cornutin bezeichnet wird. Nach Keller ist im Mutterkorn überhaupt nur ein Alkaloid vorhanden, welches von den Franzosen nach dem Vorgange von Tanret Ergotinin genannt werde und welches mit dem Cornutin identisch sei. Ich muss auf Grund zwanzigjähriger Prüfung mich gegen diese Anschauung aussprechen, gebe aber gern zu, dass in manchen Mutterkornsorten, welche mir unter die Hände gekommen sind, gar kein Cornutin vorhanden war, während das Ergotinin zwar der Menge nach zwischen 0,38 % und 0,03 % schwankte, aber doch niemals fehlte. Zur Darstellung des Cornutins wird das zerquetschte unentölte Mutterkorn mit 1 %iger Salzsäure im Perkolator ausgezogen, der Auszug filtriert, mit Natriumkarbonat fast neutral gemacht, bei niederer Temperatur im Vacuum zum Sirup eingedunstet und mit 95 %igem Alkohol extrahiert. Der Rückstand des bei niederer Temperatur und vermindertem Drucke eingedunsteten Extraktes wird mit wasserfreiem Aether ausgezogen, welcher alles Ergotinin aber kein Cornutin löst. Alsdann wird dem im Aether unlöslichen Rückstand etwas Natriumkarbonat zugesetzt und der nun deutlich alkalischen Masse mittels Essigäther das Cornutin entzogen. Aus der alkalischen Essigätherlösung führt man es zu weiterer Reinigung in Wasser über, welches mit Zitronensäure an-

gesäuert ist. Aus dieser Lösung kann man es zu weiterer Reinigung nochmals in alkalischem Essigäther überführen, konzentriert diese Lösung durch vorsichtiges Verdunsten und giesst sie sodann in wasserfreien Aether, wobei das Cornutin ausfällt. Die Menge des Cornutins ist meist wesentlich kleiner als die des Ergotinins; eine Umwandlung des Ergotinins in Cornutin durch Erhitzen mit freier Salzsäure gelang mir nicht, obwohl beide sicher in naher chemischer Beziehung zu einander stehen. Meulenhoff scheint eine solche Umwandlung gelungen zu sein. Löst man eine Spur Ergotinin oder Cornutin in konz. H_2SO_4 und setzt vorsichtig Eisenchlorid zu, so entsteht beim Umrühren im Uhrglas eine Orangefärbung, die an der Luft vom Rande des Uhrglases her erst in Rot, dann in Blau, dann Grünblau übergeht. Elementaranalysen des Cornutins und seiner Salze liegen nicht vor. Nach Jacobj ist das Cornutin von Keller identisch mit seinem Sekalintoxin. Nach Meulenhoffs eingehenden Untersuchungen ist im Mutterkorn nur ein einziges Alkaloid präformiert, und zwar ein ziemlich unwirksames, das Ergotinin; „erst durch Zersetzung dieser Base unter Einfluss von Mineralsäuren entsteht das sehr wirksame Kobertsche Cornutin.“ Der neueste Autor auf diesem Gebiete, Palm, stimmt Meulenhoff darin bei, dass mein Cornutin nicht präformiert sei. Er sagt: „Das Kobertsche Cornutin ist nach Meulenhoff ein durch Säuren aus dem Ergotinin gebildetes Zersetzungsprodukt, wahrscheinlich in Verbindung mit einem in manchen Mutterkornsorten vorkommenden krampferregenden Stoffe, den ich als das eigentliche Cornutin Koberts ansehen möchte.“

Physiologisches und **Toxikologisches.** Wir müssen auch hierbei zunächst jede der drei wirksamen Substanzen einzeln besprechen, und erst zum Schluss können wir die dem Mutterkorn als solchem zukommenden Gesamtwirkungen erörtern.

1. Ergotinsäure. Sie kommt als Natriumsalz zur Verwendung.

Wirk. Frösche werden nach Subkutaneinspritzungen von 10 mg binnen 6—10 Stunden ohne vorherige Erregung völlig gelähmt. Die Lähmung ist eine rein centrale und betrifft Gehirn, Medulla oblongata und Rückenmark, so dass die Tiere wie tot daliegen. Dieser Zustand kann 6—8 Tage andauern und dann in völlige Genesung übergehen. An Warmblütern ist das Präparat bei innerlicher Darreichung unwirksam, weil es vom Pankreassaft und den Darmbakterien zerlegt wird, ehe es resorbiert worden ist. Intravenös wirkt es dagegen auf alle Warmblüter in analoger Weise wie auf Kaltblüter d. h. central lähmend. Die Lähmung beginnt am unteren Ende des Rückenmarkes, so dass zunächst die Hinterbeine paretisch werden. Später liegen die Tiere wie tief narkotisiert. Der Blutdruck sinkt durch Lähmung der vasomotorischen Centren und bei grösseren Dosen auch durch Parese der peripheren Vasomotoren. Die Gebärmutter schwangerer Tiere wird nicht zu Kontraktionen angeregt. Das Herz ist an der Vergiftung unbeteiligt. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemcentrums. Bei subkutaner Einspritzung erfolgen dieselben Wirkungen wie nach intravenöser Beibringung, nur ist die Resorption eine recht langsame. Menschen bekommen an der Infektionsstelle schon nach kleinen Dosen Schmerzen und andere Erscheinungen lokaler Reizung.

Sekt. Bei durch intravenöse Einspritzung von ergotinsaurem Natrium getöteten Tieren findet sich Hyperämie der Unterleibsorgane; sonstige Veränderungen fehlen. Nach subkutaner Einspritzung wird die Applikationsstelle blutreich und ödematös durchtränkt gefunden.

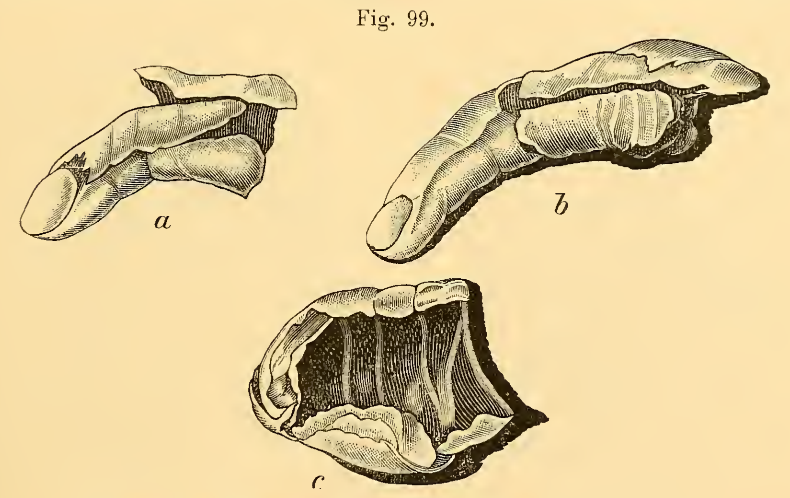
2. Sphacelinsäure. Sie kann als solche verfüttert oder als Natriumsalz innerlich und subkutan verwendet werden.

Wirk. Die Säure hat von mir deshalb den Namen Sphacelinsäure erhalten, weil ihr in so hohem Grade wie sonst keiner andern Substanz in der ganzen Toxikologie die Wirkung zukommt, Sphakelos, d. h. kalten Brand zu erzeugen und zwar nicht etwa gerade an der Applikationsstelle, sondern bei innerlicher Darreichung in sehr verdünnter Form mit Umgehung des Einverleibungsortes zunächst an den periphersten Stellen des Körpers, bei innerlicher Darreichung in konzentrierter Form aber auch an der Applikationsstelle, d. h. im Rachen oder im Magendarmkanal, wo ausgedehnte Epithelnekrosen, Hämorrhagien und Geschwüre zu stande kommen können. War die gereichte Dose so klein, dass nirgends wirklicher Brand zu stande kommt, so kann wenigstens eine Schädigung der Gefässwandungen, die ja mit dem Gifte nach der Resorption am meisten in Berührung kommen, eintreten. Diese Schädigung spricht sich in multiplen kleinen Blutaustritten ganz wie beim Phosphor aus. Da bei innerlicher Verabfolgung die Sphacelinsäure auf die Gefässe der Darmschleimhaut zunächst und am konzentriertesten einwirkt, so sind hier dann auch Ekchymosen am häufigsten. Nach Subkutaninjektion kommen sie auch anderweitig und namentlich in der Gegend der Einspritzung reichlich vor. Ueber die Entstehung gewisser Wirkungen auf das Centralnervensystem und auf das Auge kann man streiten, da sie sich vielleicht mehr vom Cornutin herschreiben. Wir werden sie daher erst weiter unten erwähnen. Die Wirkung auf den Uterus ist nach meinen Versuchen am ganzen Tiere eine sehr heftige, welche unter dem Bilde des Tetanus uteri verläuft. Jacobjs Versuche mit kleineren Dosen zeigen, dass auch reguläre rhythmische Kontraktionen ausgelöst werden können. Am isolierten durchströmten Uterus hat unter Berücksichtigung der modernsten Vervollkommnungen der Technik Kurdinowski durch Sphacelinsäure von der starken Gefässkontraktion unabhängigen Tetanus uteri eintreten sehen. Auch Mosse-Schwili konnte durch Sphacelinsäure am Uterus nur tetanische, also nicht rhythmische Zusammenziehungen hervorrufen. Jacobj dagegen bestreitet, dass durch Sphacelinsäure Tetanus uteri zu stande kommt. Der Angriffspunkt des Mittels liegt sicher im Uterus selbst.

Sympt. Einige Tage oder selbst nur einige Stunden, seltener einige Wochen nach dem wiederholten Genusse mutterkornhaltigen Brotes kommt es bei schwangeren Frauen sowie bei trächtigen Haustieren zu Abort oder Frühgeburt. Bei weiterem Genuss tritt bei beiden Geschlechtern, bei jung und alt, mit oder ohne vorhergehendes Kriebeln, Taub- und Kaltwerden der Finger- und Zehenspitzen ein. Allmählich verfärben sich die betreffenden Teile, werden blauschwarz, und es stösst sich entweder nur der Nagel oder die Oberhaut oder auch ein Teil der Cutis und der darunter liegenden Weichteile ab, oder endlich es stirbt selbst auch ein Stück Knochen, ja das ganze Glied ab. Blutungen kommen bei der Abstossung meist nicht vor.

Unsere Fig. 99 zeigt in a und b derartige abgestossene Teile der ersten und zweiten Phalange von aussen und in c von innen gesehen. Aber es kann die ganze Hand, der ganze Fuss, ja eine ganze Extremität dabei zu Grunde gehen und sich ohne Blutung und ohne Eiterung trocken abstossen. Man nennt das Leiden Mutterkornbrand, Ergotismus gangraenosus. Wenn die Krankheit so mild auftritt, dass lediglich einzelne Hautinseln gangränescieren, werden diese durch reaktive Entzündung abgelöst und abgestossen. In noch leichteren Fällen kommt es nur zu Brandblasen auf der Haut, oder nur die Haare fallen aus. Bei Lokalisation im Darm entstehen den typhösen analoge Geschwüre und ein Symptomenbild, welches dem des Abdominaltyphus oder der intestinalen Sepsis ähnlich ist. Auch als allgemeine Ernährungsstörung kann die Krankheit auftreten;, oder das Leiden verläuft sogar zunächst latent, bis irgend eine interkurrente Krankheit wie Pneumonie oder Pocken oder Scharlach oder Flecktyphus

Fig. 99.



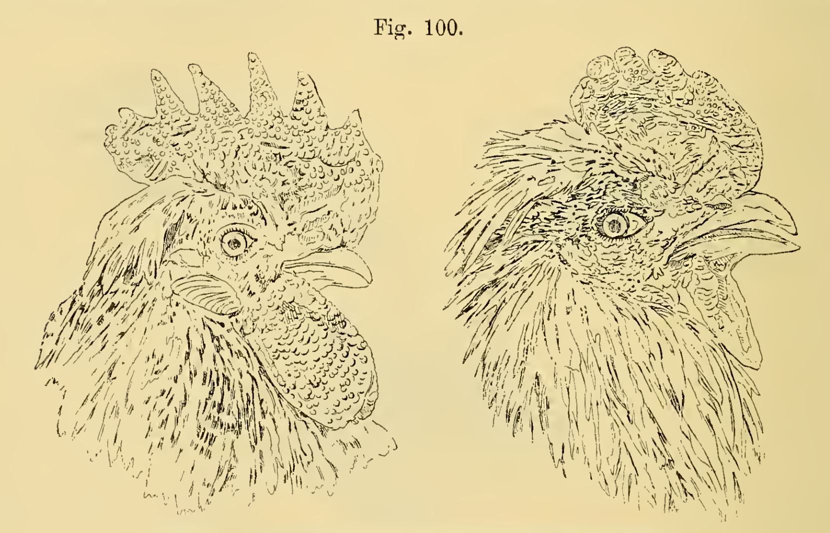
Ergotismus gangraenosus menschlicher Finger (nach Taube).

auftreten, die nun zu ausgedehnter brandiger Zerstörung der Lunge, der Haut, des Darmes, ja selbst der inneren weiblichen Geschlechtsteile führen. Im Gouvernement Tomsk kamen noch 1903 123 Fälle von Ergotismus gangraenosus bei Menschen vor, von denen 14 letal verliefen. An Hähnen und Schweinen lässt sich durch Fütterung mit Sphacelinsäure oder mit ganz frischem Mutterkorn leicht Ergotismus gangraenosus hervorrufen. Unsere Abb. Fig. 100 zeigt einen Hahn vor und nach der Fütterung. Man sieht, dass die Spitzen des Kammes sowie ein Teil der Bartlappen unter der Einwirkung des Giftes vollständig verloren gegangen sind. Dasselbe Bild in Farben mit allen Zwischenstadien findet sich bei meinem Schüler Grünfeld. Auch Teile der Zunge, des Gaumens, der Flügel und des Kropfes können sich bei diesen Tieren abstossen. Beim Schwein trocknen namentlich die Ohren ein und fallen stückweis ab. Hunde und Katzen sterben meist vor dem Zustandekommen äusserer Gangrän; am Schaf misslang Grünfeld der Versuch vollständig. Bei Rindern

und Pferden sollen amerikanischen Berichten zufolge Abfallen der Hufe, der Ohren, des Schwanzes, ja ganzer Glieder der hinteren Extremitäten eintreten können.

Sekt. Beim Menschen findet man den ungenauen älteren Berichten zufolge sehr rasch eintretende Fäulnis der Unterleibsorgane und im Darme Geschwüre und Infiltration der Plaques. Die Milz ist geschwollen. Alles weitere ist nur an Tieren festgestellt. Mikroskopiert man die Wand des Blinddarms und Dickdarms von Tieren, welche noch lebend geschlachtet oder sofort nach dem Tode seciert wurden, so findet man nach Krysinskis in meinem Institute ausgeführten Untersuchungen zahllose Exemplare der sonst nur im Darmlumen befindlichen Mikroorganismen (Bacterium coli etc.) im Innern der Zotten, in den Gefässen, in den Gewebsinterstitien zwischen den Muskelbündeln bis in die tiefsten Schichten der Darmwandung.

Fig. 100.



Hahn vor und nach der Sphacelinsäurevergiftung.

Wir müssen dies als durch Absterben der schützenden Epithellagen zu stande gekommen auffassen. Das Mesenterium enthält bei Katze, Schwein, Hahn etc. längs der Gefässe zahllose kleine Blutaustritte. Alle Organe, namentlich aber das Unterhautbindegewebe können ikterisch verfärbt sein, was wir als einen Ausdruck der durch das Gift geschwächten Vitalität der roten Blutkörperchen ganz wie beim Phosphor aufzufassen haben. Aber Blut und Gefässe zeigen noch ganz andere schwere Veränderungen. Wie v. Recklinghausen schon an den ersten der von mir vergifteten Hähne nachweisen konnte, und wie Grünfeld an den verschiedensten Organen von Hähnen und Schweinen bestätigt hat, findet sich sowohl in den Wandungen der Gefässe als in ihrem halb oder ganz erstarrten Inhalt eine sehr ausgesprochene hyaline Degeneration, bei welcher sowohl die Blutkörperchen als ihre Kerne (bei Hähnen) und die Schichten der Gefässwand zu einer homogenen glasigen Masse verbacken, die sich mit Jodjodkalium intensiv braunrot färbt und dadurch an Amyloid erinnert

(Grünfeld). Am ersten treten solche schollige Massen im Kamm des Hahnes auf; später aber finden sie sich auch in den Bartlappen, der Zunge, dem Kropf, dem Vormagen, der Leber. Im Kamm liess sich deutlich in den dicken Gefässen um einen soliden das Lumen nicht ausfüllenden Hyalincylinder eine Zone normalen Blutes nachweisen, auf die dann peripherwärts wieder hyaline Gefässwandung folgt. v. Recklinghausen hat wohl mit Recht dies so gedeutet, dass die Gefässe im ersten Stadium der Wirkung sich wie beim Absterben krampfhaft kontrahieren, nur dass sie dabei abweichend vom gewöhnlichen Absterben hyalin werden resp. hyaline Massen nach innen abgeben, dann wieder erschlaffen und sich dabei von dem erstarrten Inhalt ablösen, so dass wieder Blut dazwischen treten kann. Eine Abbildung dieser Veränderung findet sich bei Grünfeld. Alle genannten Vorgänge genügen aber noch nicht, um zu erklären, wie das schliessliche kohlschwarze Aussehen der kranken Körperteile zu stande kommt. Dies beruht auf dem Auftreten eines schwarzen amorphen Pigments, welches sich in einem noch späteren Stadium in den hyalinen Massen und in den durch Verlegung der Gefässe abgestorbenen umliegenden Gewebsteilen anfangs feinkörnig, später in grossen Mengen eingelagert findet. — Dass durch Embolisierung mit Hyalinschollen von einem peripheren Gliede aus die verschiedensten inneren Organe sowie Gehirn und Rückenmark sekundär schwer geschädigt werden können, selbst wenn sie primär von der Gefässveränderung verschont geblieben sein sollten, ist selbstverständlich. Grünfeld hat auch solche Schollen im Lumen von Gefässen der Leber abgebildet.

Ther. Wie bei Abdominaltyphus hat man durch eine grosse Kalomeldose den Darm gleich zu Beginn der Erkrankung zu entleeren, nur flüssige Nahrung zu reichen und später von Zeit zu Zeit durch Salol oder Isoform die Darmsepsis nach Möglichkeit weiter zu unterdrücken. Die blau und kalt werdenden Glieder bade man in warmem Wasser, welches bekanntlich gefässerschlaffend wirkt. Mit Amputation der kranken Glieder sei man ja nicht voreilig, da stets das Absterbende weniger umfangreich ist, als man erwartet hat.

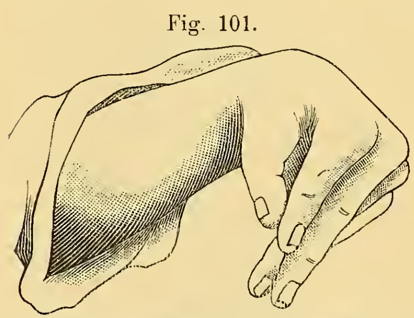
3. Das Cornutin wird als salzsaures oder zitronensaures Salz innerlich oder subkutan oder intravenös verwendet.

Wirk. Dieses Alkaloid ist sehr zersetzlich und lichtempfindlich, so dass es bei ungeeigneter Behandlung noch schneller unwirksam wird als die Sphacelinsäure. Seine Wirkung ist keine lokale, selbst nicht in grossen Dosen, sondern eine Gehirn und Rückenmark betreffende. Im Gehirn reizt es die Krampfcentra, das Vaguscentrum, das vasomotorische Centrum, im Rückenmark das Uteruszentrum. Ausserdem scheint es bei Fröschen in der Weise des Veratrins auf die Muskelsubstanz reizend zu wirken. Auf den isolierten Uterus fand ich es ohne Einwirkung, während andere Autoren rhythmische Zusammenziehungen dieses Organs danach eintreten sahen.

Sympt. Durch Reizung des Vaguscentrums kommt es zu Pulsverlangsamung und später durch Lähmung dieses Centrums zu Pulsbeschleunigung. Durch Reizung des vasomotorischen Centrums kommt es zu excessiver Blutdrucksteigerung, die aber später in Lähmung umschlägt. Durch Reizung des Speichelcentrums

kommt es zu Salivation; durch Reizung des mydriatischen Centrums zu Pupillenerweiterung, analog der beim Akonitin. Beim Menschen wurde diese noch kürzlich von Schneider wahrgenommen. Durch Reizung des resp. der Krampfcentra der Rinde des Gehirns kommt es nach vorübergehendem Kriebeln zu den furchtbarsten tonischen und klonischen stundenlang dauernden Krämpfen, welche dadurch noch furchtbarer werden, dass ja auch die Muskulatur an sich steif werden kann. Die Anfälle können den epileptischen sehr ähnlich sehen und ziehen leider auch die nach Epilepsie so häufige Verblödung oft nach sich. Dieser nie fehlenden Krampfanfälle wegen nennt man die Cornutinvergiftung Ergotismus convulsivus. Eine derartige Epidemie kam noch im November 1894 im Asyl zu Nanterre in Frankreich nach Genuss von Mutterkornbrot vor. Auch Ratten bekamen dabei Krämpfe, nachdem sie von diesem Brote gefressen hatten. Treten die Anfälle oft ein, so behalten die Glieder schliesslich abnorme Stellungen und zwar Kontrakturen dauernd bei. Wie die meisten Beobachter angeben, überwiegen bei den Krämpfen die Beuger, so dass die Finger eingeschlagen, die Hand flektiert und die Unterschenkel an das Becken herangezogen sind. In den Streckmuskeln tritt schliesslich Atrophie ein, wie Fig. 101 und 102 deutlich zeigen. In den freien Intervallen zwischen den Anfällen bestehen unerträgliche brennende Schmerzen in den Gliedern, welche die Kranken halb wahnsinnig machen und ins Wasser treiben können. Nach dem Ueberstehen der Krankheit bleiben zeitlebens, selbst wenn die Glieder nicht verkrümmt sein sollten, dennoch Störungen zurück, nämlich als Zeichen schwerer Hirnschädigung, die schon genannte Verblödung und als Zeichen schwerer Rückenmarksschädigung eine namentlich von Tuczek untersuchte Systemerkrankung, welche an die beim Maidismus (vergl. S. 590) erinnert, und die man ungenau als Mutterkorntabes bezeichnet hat. Die Symptome sind in der That denen des Tabes recht ähnlich; der Patellarreflex kann sehr bald verloren gehen. Genauere klinische Beobachtungen über Ergotismus convulsivus verdanken wir E. Leyden, der bei Gelegenheit einer Mutterkornepidemie in Ostpreussen (1867 bis 1868) in seine Klinik in Königsberg mehrere Personen aufnahm, welche seit längerer Zeit an Cornutinkrämpfen gelitten hatten und noch nicht ganz frei davon waren. Dieselben zeigten verbreitete Muskelatrophie der oberen und unteren Extremitäten, vorzüglich der Vorderarme und Unterschenkel. Die Formikationen traten zuerst in den Fingerspitzen auf und waren von Hautanästhesie begleitet. Sie verbreiteten sich sodann auf Hände, Arme und Beine, zuweilen selbst auf das Gesicht und die Zunge. Hände und Füsse wurden gekrümmt, Zehen und Finger eingeschlagen; das Handwurzelgelenk krümmte sich derart, dass die Hand die Form eines Adlerschnabels erhielt. Weiter-

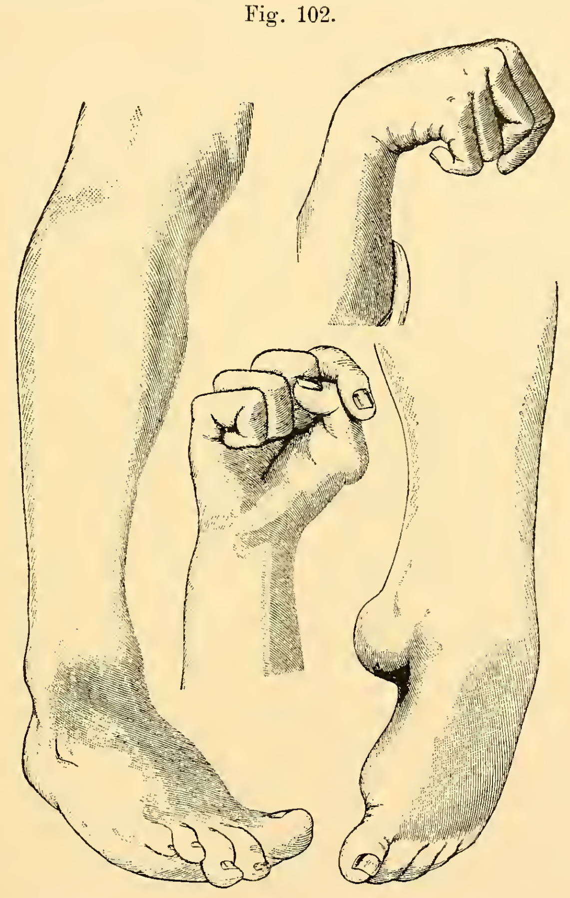
Fig. 101.



Dauernde Beugestellung der Hand infolge von Lähmung der Strecker durch Ergotismus convulsivus.

hin wurden auch der Vorder- und Oberarm in dieselbe Verkrümmung hineingezogen, auch die Unter- und Oberschenkel, zuweilen selbst die Nackenmuskeln. Die Krämpfe waren Morgens am stärksten und von Schmerzen begleitet. Die Haut war blass, erdfahl, die Respiration normal; ebenso Niere und Darm. In sehr ausgeprägten Fällen kam es zu Lähmung der unteren Extremitäten, Zittern der Arme und hochgradigster Anästhesie. Bei der letzten Frankenberger Epidemie, welche

Fig. 102.



Durch Ergotismus convulsivus dauernd verkrümmte Glieder von Patienten aus der Marburger Gegend (nach Heusinger).

von Marburg aus durch Siemens, Tuczek, Walker und Jahrmärker genau in allen ihren Folgen (von 1880—1904) studiert worden ist, kam es zu teils vorübergehenden, teils bleibenden nervösen, ja psychischen Störungen. Bei mehreren Mutterkornepidemien ist es zur Entwicklung von Katarakt der Linse und damit zur Erblindung gekommen. Peters in Rostock will durch Versuche mit Mutterkornalkaloidpräparaten in der That nachgewiesen haben, dass wenigstens das Vorstadium dieser Starbildung bei Kaninchen in analoger Weise zu stande kommt wie bei dem später noch zu besprechenden Naphtalinstar.

Dass natürlich auch nach Sphacelinsäurevergiftung dauernde Schädigungen der Muskeln, des Gehirns, Rückenmarks und der Augen zurückbleiben können, ist selbstverständlich, und es lässt sich zur Zeit wohl darüber streiten, welche von beiden Substanzen diese Organe mehr schädigt.

Durch Reizung des Uteruscentrums im Lendenmark oder auch der im Uterus selbst gelegenen Centren kommt es bei schwangeren Frauen und Tieren zu Wehen, welche mit Abort enden können. Selbst wenn das Kind völlig ausgetragen ist, kann es unter dem Einfluss der fast unaufhörlichen Wehen asphyktisch werden und absterben, obwohl ein eigentlicher Tetanus uteri vom Cornutin allein nach meiner Meinung nicht erzeugt wird.

Sekt. In den inneren Organen nichts Besonderes. In den Extremitäten findet man einzelne Nerven- und Muskelgruppen atrophisch und einzelne Muskeln verkürzt. Mikroskopisch lässt sich nachweisen, dass eine Polyneuritis toxica vorliegt. Leyden setzt daher diese Wirkung des Mutterkorns in eine Klasse mit der Polyneuritis nach Blei, Arsen, Phosphor, Kohlenoxyd, Schwefelkohlenstoff, Quecksilber und Alkohol. Im Rückenmark wies Tuczek bei vier Patienten in den Hintersträngen der grauen Substanz Hyperplasie und fibrilläre Metamorphose der Neuroglia auf Kosten der Nervenelemente nach. Der Process spielte sich in den Burdachschen Strängen ab; die Gollschen waren intakt. Bei Gelegenheit einer russischen Epidemie fand Grigorjeff 1896 in den Burdachschen Strängen frische Myelitis und zwar Gefässhyperämie, Erweiterung der perivaskulären Räume, Auswanderung von Leukocyten, Oedem des Stützgewebes und Degeneration der Nervenfasern. Was die Veränderungen am Auge anlangt, so konnte Peters durch Subkutaninjektionen von cornutinhaltigem Ergotinin an Kaninchen zwar keine groben Alterationen der Linse erzielen, wohl aber will er genau dieselben Vorstadien, welche beim Naphtalinstar das Erkrankungsbild einleiten, d. h. Quellung des Pigmentepithels des Ciliarkörpers und Einlagerung einer homogenen glasigen Masse im Centrum der Zellen, so dass das Pigment an die Zellwand gedrängt wird, gefunden haben. Manche Zellen platzen dabei und lassen ihr Pigment austreten. Auch das einschichtige kubische Epithel zeige ganz ähnliche Sekretionsvakuolen wie bei der Naphtalinvergiftung; es komme dabei auch vereinzelt zur Abhebung und Zerstörung der Epithelschicht, die nun von einer Schicht geronnenen eiweisshaltigen Materiales und von Sekretkugeln bedeckt angetroffen werde. Auch in der Netzhaut sollen analoge Störungen eintreten können.

Ther. Im Stadium der Vagusreizung empfiehlt sich das Scopolaminum hydrochl. zu subkutaner Injektion in Dosen von 0,5 mg. Im Stadium der Krämpfe ist, falls sie Epilepsiecharakter tragen, Chloralhydrat von ausgezeichneter Wirkung. Gegen die Kontrakturen muss man rechtzeitig mit Elektricität und orthopädischen Massnahmen vorgehen. Die psychischen Störungen erfordern eine eingehende Anstaltsbehandlung.

4. Das Gesamtmutterkorn, wie es bei Menschen, welche mutterkornhaltiges Brot essen, zur Wirkung kommt, bedingt, solange noch keine Zersetzung eingetreten ist, selbstverständlich die Wirkungen

beider Komponenten, d. h. der Sphacelinsäure und des Cornutins. Die Geschichte der genauer beschriebenen Mutterkornepidemien zeigt aber erstens, dass nur in den ersten Monaten nach der Ernte die Giftwirkungen intensiv sind, sowie zweitens, dass man meist nur die Wirkung eines der beiden Gifte wahrnimmt, d. h. dass entweder gangränöser oder konvulsivischer Ergotismus herrscht, aber fast niemals beides am gleichen Orte gleichzeitig. Bei systematischen Prüfungen von innerlich verabfolgtem stark giftigen Mutterkorn an geeigneten Tieren, die von Monat zu Monat fortgesetzt wurden, konnte ich ebenfalls feststellen, dass die Giftigkeit auch bei bester Aufbewahrung binnen 6 Monaten sich sehr stark vermindert. Meulenhoff hat mit Unrecht diese Abnahme bestritten. Die Rohsphacelinsäure dagegen bewahrte ihre Wirksamkeit bei mir länger als 15 Jahre und das trocken aufbewahrte Cornutin ebenfalls.

Ther. Die Behandlung der durch Sphacelinsäure und Cornutin entstehenden Störungen ist oben besprochen. Hier ist nur noch die Prophylaxe zu erwähnen, die leider in Russland noch sehr im Argen liegt. Um die Infektion eines Getreidefeldes, auf welchem von Mutterkörnern durch Auslesen befreites gesundes Saatgut ausgesäet werden soll, zu verhüten, empfiehlt es sich, nicht alle Jahre dasselbe Ackerstück mit Getreide zu bebauen, sondern abwechselnd ein Jahr Getreide und ein Jahr Rüben oder sonst etwas zu bauen. Die beim Schnitt des vorigen Jahres zur Erde gefallenen Mutterkörner keimen auf dem Rübenacker zwar aus, können dann aber keinen Schaden anrichten, und im nächsten Jahre, in welchem wieder Getreide gebaut wird, ist der Acker mutterkornfrei. Die an den Ackerrändern auf den Rainen wachsenden Unkräuter aus der Gruppe der Gramineen sind vor der Blüte abzusicheln, da sie erfahrungsgemäss oft vom Mutterkornpilz befallen werden und die Sekundärinfektion des Getreides vermitteln. Die Zeitdauer, während welcher der Fruchtknoten des Getreides der Infektion durch die Sporen unseres Pilzes zugängig ist, ist um so grösser, je wasserhaltiger die Getreidepflanzen sind. Darum begünstigt grosse Feuchtigkeit die Ansteckung; umgekehrt setzt gute Drainage des feuchten Ackers die Ansteckungsgefahr herab. Nach dem Abblühen des Getreides und dem Sichtbarwerden der schwarzen Körner in den Aehren sende man einem Vorschlage von Hollrung in Halle zufolge Knaben zum Auslesen derselben in das Feld und verkaufe die auf diese Weise gewonnene sehr giftige „erste Mutterkornauslese“ an die Apotheke, welche für diese besonders hohe Preise zahlt. Dem Unfug der Jugend, solche Körner zu kauen, arbeite man nach Kräften entgegen. Nach dem Dreschen sondere man durch geeignete Reinigungsmaschinen oder durch Auslesen das noch vorhandene Mutterkorn vom Getreide und verkaufe es ebenfalls sofort dem Apotheker. Das Wegwerfen der Körner auf den Mist hat nur zur Folge, dass die Schweine und Hühner der Gefahr der Vergiftung ausgesetzt und der mit dem Mist befahrene Acker infiziert wird. In Russland haben Grünfeld und ich schon längst vorgeschlagen, das frisch geerntete Getreide staatlich gegen solches, welches ein Jahr lang gelegen hat und inzwischen ausgelesen ist, zu vertauschen. Krutschinski empfiehlt das frische Getreide in einem Siebe in 25%ige Salzlösung zu tauchen, wo-

bei das Mutterkorn obenauf schwimmen bleibt, während die gesunden Körner zu Boden sinken. Müller, welche mutterkornhaltiges Getreide zum Vermahlen annehmen, sind streng zu bestrafen; Landwirten, welche erwiesenermassen mehrere Jahre hindurch die obigen Massregeln unbeachtet gelassen haben, ist der Getreidebau auf den betreffenden Feldern zu verbieten.

Nachw. Mutterkorn kann mikroskopisch, physikalisch, chemisch und physiologisch nachgewiesen werden. Eine Kombination aller vier Methoden führt fast immer zum Ziele.

Die mikroskopische Methode kommt bei Mehl und Brot in Betracht und hat sich an das jedem Pharmakognosten bekannte Bild des Mutterkorndurchschnittes zu halten. Die maschenartigen fetterfüllten Räume mit der Farbstoffeinlagerung in der Randschicht sind sehr charakteristisch. Gruber verfährt dabei in folgender, selbst quantitativ verwertbaren Weise. Einige Milligramm Mehl oder einige Krümchen Brot werden auf dem Objektträger mit ein paar Tropfen Wasser befeuchtet, mit dem Deckgläschen bedeckt und über einer kleinen Flamme bis zum Kochen erhitzt. Hierdurch verquillt die Stärke genügend, um die Formelemente erkennen zu können, unter welchen die Trümmer des Mutterkorns sich finden müssen. Ist der Gehalt an letzterem gering, so durchmustert man das Präparat bei 100—120facher Vergrösserung, wobei die Mutterkornpartikelchen das Licht stark brechen (infolge ihres Fettgehalts), während die Rindenteile dunkelviolett und die Markteile grünlichgelb erscheinen, überdies auch durch ihre gekerbten Konturen auffallen. Finden sich solche verdächtige Teilchen, so können sie bei 300—400facher Vergrösserung näher analysiert und identifiziert werden. Gruber stellte Mehlgemische in verschiedenem Verhältnis mit Mutterkornpulver her und fand nach obiger Methode bei einem Gehalt von 2 % in jedem Präparat 20—30 Teilchen des Secale cornut. Bei 1 % 10—15, bei 0,5 % 5—6, bei 0,2 % 3—4, bei 0,1 % 1—2 Fragmente. Erst bei einem Gehalt von 0,05 % war nicht mehr in jedem Präparate, sondern durchschnittlich nur in jedem zweiten oder dritten ein Partikel des Mutterkorns zu finden. Sollte einmaliges Aufkochen, besonders einer grösseren Mehlportion oder Brotkrume nicht genügendes Aufquellen herbeiführen, so setzt man noch einige Wassertropfen hinzu und erhitzt aufs neue.

Die physikalische Methode bezieht sich auf die spektroskopischen Eigenschaften des S. 599 besprochenen roten Farbstoffes. Diese Methode kann bei Mehl und Brot, falls mehr als 0,1 % des Mehles aus Mutterkorn bestehen, mit grosser Sicherheit angewandt werden. Sie ist ferner zur Erkennung wässeriger Auszüge aus Mutterkorn in Geheimmitteln herangezogen worden. Neuerdings wird behauptet, dass der Farbstoff der Kornradeschalen zu Verwechslung führen kann; ich möchte dies in Abrede stellen. Man extrahiert die trockene fragliche Substanz mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, schüttelt den filtrierten, von Alkohol und von Fett befreiten Auszug mit Aether aus und entzieht dem Aether den Farbstoff durch Schütteln mit einer wässerigen Lösung von Natriumbikarbonat. Auch in 60%iger Chloralhydratlösung ist der Farbstoff gut löslich. Man spektroskopiert ihn sofort nach der Gewinnung, da die Absorptionsstreifen beim Stehen der Lösungen undeutlich werden. Man thut gut, sowohl die alkalische als die saure Lösung zu prüfen. Die saure rote Lösung in Alkohol oder Aether zeigt zwei Absorptionsstreifen, einen im Grün, zwischen E und F, aber näher an E, und einen zweiten breiteren im Blau, in der Mitte zwischen F und G. Die ammoniakalisch wässerige Lösung zeigt nach Mjoën drei Absorptionsstreifen; der erste liegt zwischen D und E, der zweite bei E und etwas nach rechts davon, der dritte bei F und links davon. Nach Burkhard handelt es sich genau genommen um zwei rote Mutterkornfarbstoffe, von denen nur der eine in saurer Lösung rein rot aussieht, während der andere bei gleicher Lösung und Verdünnung blauviolett aussieht. Ersterer ist das Sklererythrin, letzterer das Sklerojodin. Zur quantitativen Bestimmung im Brot ist die spektroskopische Methode nach Burkhard unbrauchbar, weil beim Backprozess ein Drittel des Farbstoffes zerstört wird, und weil kleine Mutterkornkörner naturgemäss mehr Rinde enthalten als grosse und daher farbstoffreicher als grosse sind.

Der chemische Nachweis bezieht sich zunächst auf die Lösung der roten

Farbstoffe, welche die S. 600 besprochenen charakteristisch gefärbten Niederschläge liefern. Er kann ferner dadurch geführt werden, dass nach den S. 600 erwähnten Verfahren Trimethylamin erzeugt und an seinem Geruche erkannt wird. Er kann drittens dadurch geführt werden, dass das Alkaloidgemisch ausgeschüttelt und an der S. 603 besprochenen Reaktion mit Schwefelsäure und Eisenchlorid erkannt wird. Bei Brot und Mehl ist auf den Trimethylamingeruch nur zu rechnen, falls wenigstens 0,1 % des Mehles aus Mutterkorn besteht; es ist ferner zu beachten, dass auch mutterkornfreies Mehl unter Umständen einen derartigen Geruch beim Erhitzen mit Kalilauge liefert. Der Alkaloidnachweis im Brote ist bisher noch nie geliefert worden. Bei Mehl ist nach Musset Chloroformalkohol (10 : 1) das beste Extraktionsmittel.

Der physiologische Nachweis wird am Hahn geführt, falls es gilt, Sphacelinsäure zu erkennen; für Cornutin und für Ergotinsäure sind Frösche die geeigneten Versuchstiere.

Mengen von 0,1 % Mutterkorn im Mehl können als unbedenklich bezeichnet werden. Bei den schweren Erkrankungen in Kursk und Tomsk im Jahre 1903 betrug der Mutterkorngehalt des Mehles im Durchschnitt 1 %.

Lit. Zusammenfassendes. Dragendorff & Podwyssotzki, Arch. exp. P. Bd. **6**, 1877, p. 153 und Pharm. Z. f. Russl. 1883, Nr. 25. — Zweifel, Arch. exp. P. Bd. **4**, 1875, p. 387 (Ergotinsäure). — R. Kobert, Ueber die Bestandteile u. Wirkungen des Mutterkornes. Leipzig 1884 (mit Lit.). — Derselbe, Gynäk. Cbl. 1886, Nr. 20. — Derselbe, Realencykl. der Pharmazie, zweite Aufl., Artikel Ekbolin, Ergotinsäure, Extractum Secalis cornuti und Mutterkorn (mit Lit.). — S. Krysinski, Pathologische u. kritische Beiträge zur Mutterkornfrage. Jena 1886 (mit Lit.). — A. Grünfeld, Dorp. Arb. Bd. **4**, 190, p. 1 (mit farbiger Tafel); Bd. 8, 1892, p. 109 (mit farbiger Tafel u. erschöpfender Lit.); Bd. **12**, 1895, p. 295 (mit 4 farbigen Tafeln). — Kobert, ebenda, p. 301. — Kruskal, ebenda Bd. 8, 1892, p. 170. — Kobert, Dorp. Hist. Studien Bd. **1**, 1889, p. 1; Janus Bd. **4**, 1899, Mai—Juli (Historisches). — Fröhner, Tox. p. 297.

Sphacelinsäure. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 327. — Grünfeld, l. c. — C. Jacobj, Arch. exp. P. Bd. **39**, 1897, H. 1. — Herm. Palm, Arch. f. Gynäk. Bd. **67**, H. 3 und Monschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. **16**, H. 5. — Eberhart, Ber. über die Nat.-Forsch.-Vers. zu Aachen 1901 (Nekrose nach arzneilicher Anwendung). — Saborit, D. m. W. Lit.-Beilage 1904, p. 1444 (Mutterkorn kann Uterusruptur u. Dammrisse machen). — Vahlen, M. m. W. 1904, Nr. 27. p. 1223 (die Angaben von Jacobj konnten nicht bestätigt werden).

Mutterkornalkaloide. Tanret, Compt. rend. **81**, 1875, p. 896 u. **86**, 1887, p. 888; Annales de Chimie et de Phys. [5 sér.] **17**, 1879. — Blumberg, Ein Beitrag zur Kenntnis der Mutterkornalkaloide. Diss. Dorpat 1878. — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 358. — Ehrhard, Gyn. Cbl. 1886, Nr. 20 (auf meine Veranlassung gemachte Versuche mit Cornutin an Gebärenden). — Leonid Lewitzky, Beitr. zur Pharmakologie des Cornutins. Diss. St. Petersburg 1887, russisch (Bestätigung aller meiner Angaben). — Slavianski, siehe bei Lewitzky (Bestätigung meiner Angaben nach Versuchen an vielen Frauen). — P. Krohl, Arch. f. Gynäkol. Bd. **45**, 1896, p. 43 (über dasselbe). — Emil Ueberschaer, Klinische Beiträge zur Anwendung des Cornutins. Diss. Breslau 1897 (Prüfung des Cornutins bei einer Serie von 2000 Geburten; es ersetzte das Mutterkorn vollkommen). — C. C. Keller, Schweizer Wchschr. f. Chem. u. Pharm. Bd. **32**, 1894, Nr. 12—13. — E. Leyden, Die Entzündung der peripheren Nerven etc. Berlin 1888. — Winogradow, Med. Cbl. 1895, Nr. 21, p. 369 (hyaline Thromben u. Gefässwanddegen. bei Ergotismus convuls.). — A. Grigorjeff, Zieglers Beitr. Bd. **18**, 1896, p. 1. — Jahrmärker, Arch. f. Psych. u. Nervenkrhtn. Bd. **35**, 1902, H. 1 (vergl. ebenda Siemens, Bd. **11**, Tuczek Bd. **13** u. **14**, Walker Bd. **25**). — J. S. Meulenhoff, Pharm. Weekbl. 1900, Nr. 14; Nederl. Tijdschr. voor Pharm. Chem. en Tox. Aug. u. Sept. 1900 und Jan. 1901. — L. Dohme & C. Crawford Keller, Americ. Journ. of Pharm. 1902, Nr. 10 (nach Entfernung der Alkaloide durch Ausschütteln mit Aether besitzt das Mutterkorn keine spezifische nützliche Wirkung mehr). — C. G. Santesson, Skand. Arch. f. Phys. Bd. **13**, 1902, p. 107 (Cornutin Keller ist mit Cornutin Kobert nicht identisch, sondern wirkt viel schwächer). — P. Schneider, M. m. W. 1902, Nr. 39 (Ophthalmoplegia ergotica). — Peters, Ber. über die 30ste Vers. der Ophthalm. Ges. zu Heidelberg im Jahre 1902, p. 20 (Wirk. von cornutinhaltigem Ergotinin auf die Ciliarepithelien). — Derselbe, Klin. Mh. f. Augenhk. Jg. **42**, 1904 (über dasselbe, mit 2 auf

Mutterkornwirkung bezüglichen Abb.). — Lewin & Guillery, Die Wirkung von Arzneimitteln u. Giften auf das Auge. Bd. **1** (Berlin 1905) p. 705.

Uterus. Kobert, Ehrhard, Lewitzky, Slawianski, Krohl, Ueberschaer, Jacobj, Palm siehe oben. — Rein, Frommel, Dembo siehe bei Kobert, Arch. exp. P. Bd. 18, p. 378. — Max Marckwald, Arch. An. u. Phys. 1884, p. 434 (mit Kurven). — Jul. Kossa, Ung. Arch. f. Med. Bd. **1**, 1891, H. 2. — Mosse-Schwili, Medic. Westnik Bd. **3**, 1897, Nr. 8—9 (Cornutin macht vom unteren Rückenmark aus rhythmische Uterusbewegungen; Sphacelinsäure macht Tetanus uteri). — Brouardel, L'avortement. Paris 1901. — Tardieu, Etude médico-légale sur l'avortement. Paris 1904. — L. Lewin, Die Fruchtabtreibung durch Gifte und andere Mittel. II. Aufl. Berlin 1904. — K. Franz (Berlin), Gyn. Cbl. 1904, Nr. 24, p. 769 u. Zschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. **53**, H. 3 (Physiologie der Uterusbewegungen). — Blumreich, Arch. für Gynäkol. Bd. **71**, 1904, H. 1 (Ursachen des Geburtseintritts; venöse Hyperämie wirkt als auslösender Faktor). — E. M. Kurdinowsky, ebenda Bd. **73**, 1904, p. 425 u. Physiol. Cbl. Bd. **18**, 1904, p. 3 (Studien über den Geburtsakt am isolierten überlebenden Uterus).

Nachweis. Kobert, Schm. Jb. Bd. **182**, 1879, p. 129 (Uebersicht). — Aug. v. Vogl, Die gegenwärtig am häufigsten vorkommenden Verfälschungen des Mehles, Wien 1880 u. Eulenburgs Realenc. Bd. **15**, 1897, p. 162. — E. Schaer, Arch. der Pharmazie Bd. **228**, 1890, p. 270. — J. Moeller, Ztschr. f. Nahrungsmittelunters. 1895, Nr. 10 (3 % Mutterkorn im ungemahlenen Getreide werden für zulässig erklärt.) — C. C. Keller, Schweizer Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1895, p. 303. — A. Mjoën, Forschungsber. Lebensm. Hyg. Pharmakogn. **2**, 1895, p. 346. — E. Escombe, Annals of botany **10**, 1896, p. 293 (Chitosan im Mutterkorn). — Stich, Pharm. Ztg. 1899, Nr. 97 (die Kellersche Reaktion des Ergotinins wird durch H_2O_2 zerstört, aber durch Natriumamalgam wieder hervorgerufen). — F. Musset, Pharm. Centralhalle 1899, Nr. 23 (Alkaloidnachweis mittelst Kaliumquecksilberjodid). — Max Gruber, Arch. f. Hyg. Bd. **24**, 1895, p. 228. — Herm. Burkhard, Untersuchungen über die kolorimetrische Bestimmung des Mutterkorns. Diss. Würzburg 1901 (unter K. B. Lehmann). — Wittstein, Chem.-Ztg. 1904, Repert. p. 126 (Trimethylaminreaktion). — Sinin, ebenda (schwefelsaurer Alkohol färbt sich rot).

10. Giftige Schwämme mit reizender Wirkung.

Alle Schwämme, auch die sogenannten Speisepilze sind schwer verdaulich und können daher auch im frischen Zustande Magendarmbeschwerden veranlassen. Sie werden ferner beim Trocknen nicht nur schwerer verdaulich, sondern durch Umwandlung an sich ungiftiger Stoffe unter Umständen giftig. Eine Besprechung der Schwammfrage ist daher nur möglich, wenn man bis zum gewissen Grade auch die essbaren mit berücksichtigt.

Botanisches. Man thut gut, alle Pilze mit Ausnahme der hier aufgezählten wenn nicht für giftig so doch für verdächtig zu halten. Essbar sind: 1) Amanita caesarea Scop., der Kaiserling; er kommt nur in Südeuropa und im südlichsten Gebiete Deutschlands vor. 2) Lepiota procera Scop., der Regenschirmpilz oder Parasol. 3) Armillaria mellea Fl. Dan. s. Agaricus melleus Vahl, der Hallimasch. 4) Galorrheus volemus Fr. s. Lactarius volemus Fr., der Goldbrätling, auch Milchbrötchen genannt. 5) Galorrheus deliciosus L. s. Lactarius deliciosus L., der echte Reizker oder Wacholderpilz. 6) Clitopilus edulis Bull. s. Agaricus prunulus Scop., Musseron-Moosling, meist verwechselt mit 7) Marasmius scorodonius Fr. s. Agaricus graveolens Pers., dem echten Musseron oder Knoblauchspilz. 8) Marasmius oreades Bolt s. Marasmius caryophylleus Schaeff., der Nelkenschwindling oder Nägleinpilz. 9) Clitopilus Orcella Bull., der rötliche Moosling. 10) Psalliota cam-

pestris L., der Champignon, kommt in 6 Varietäten in Betracht; a) Psalliota arvensis Schaeff., Schafegerling oder Gugemucke; b) Ps. praticola Vitt., braunhutiger Zuchtchampignon; c) Ps. silvicola Vitt., Waldchampignon; d) Ps. silvatica Schaeff., Waldchampignon; e) Ps. vaporaria Krombh., Anischampignon; f) Ps. pratensis Schaeff., Wiesenegerling. 11) Cantharellus cibarius Fr., Gelbling, Eierschwämmchen oder Pfifferling genannt. 12) Boletus badius Lenz, Maronenpilz, im Vogtlande nach F. Ludwig sehr beliebt. 13) Boletus scaber Fr., der Kapuziner- oder Birkenpilz. 14) Boletus edulis Bull. s. Boletus bulbosus Schaeff., der Steinpilz oder Herrenpilz. 15) Boletus versipellis Fr. s. Boletus rufus Schaeff., Rottäubchen oder Rothautröhrling. 16) Boletus regius Krombh., der Königspilz. Er ist in Böhmen häufig, fehlt aber bei uns im Norden. 17) Boletus subtomentosus L., die Ziegenlippe, und die Varietät Bol. fuscus K. 18) Boletus variegatus Sow., der Sandpilz. 19) Boletus bovinus L., der Kuhpilz. 20) Boletus granulatus L., der Schmeerling. 21) Boletus collinitus Fr., der schmierige Röhrenpilz. 22) Boletus luteus L., der Butterpilz. 23) Boletus elegans Fr. s. Cricunopus elegans Schum., der zierliche Röhrling. 24) Boletus flavus With., der gelbe Röhrenpilz. 25) Polyporus ovinus Schaeff., das Schafeuter, und seine Varietät Polyporus subsquamosus Fr., das gefelderte Schafeuter. 26) Polyporus confluens Fr., der Semmelpilz, 27) Polyporus umbellatus Pers., der Eichhase. 28) Polyporus frondosus Schrad., der Klapperschwamm. 29) Fistulina hepatica Hads., der Leberpilz. 30) Hydnum imbricatum L., der Habichtspilz. 31) Hydnum repandum L., der Stoppelpilz. 32) Sparassis crispa Fr., der krause Ziegenbart. 33) Clavaria Botrytis Pers., der Traubenkeulenschwamm, auch Bärentatze genannt. Nach dem kaiserlichen Gesundheitsamte ist diesem noch Clavaria Botrys, der rote Hirschschwamm beizufügen. 34) Clavaria flava Fr. s. Corallium flavum Holms, der gelbe Korallenpilz, auch Ziegenbart (unechter) genannt. 35) Clavaria amethystina Holms, der Amethystpilz oder violette Korallenpilz. 36) Clavaria formosa Pers., der schöne Händling, gelegentlich auch Korallenpilz, Bärentatze und Ziegenbart genannt. 37) Morchella esculenta Pers., die Speisemorchel. 38) Morchella conica Pers., die Spitzmorchel. 39) Morchella deliciosa Fr., die köstliche Morchel. 40) Morchella rimosipes DC., die Käppchenmorchel. 41) Morchella bohemica, die böhmische Morchel, welche ausser in Böhmen auch in Schlesien zu Hause ist. 42) Tuber melanosporum Vitt. s. Tuber cibarium Bull., die Périgordtrüffel, welche alle anderen Trüffelarten an Wert übertrifft und Frankreich grossen Gewinn bringt. Sie kommt auch in Oberitalien vor, ist in Deutschland aber leider noch nicht heimisch. 43) Tuber brumale Vitt., die Wintertrüffel, nur in Frankreich und Italien häufig. 44) Tuber aestivum Vitt., die Sommertrüffel, kommt auch in Deutschland, z. B. in Thüringen, vor. Dasselbe gilt von der folgenden. 45) Tuber mesentericum Vitt., die Gekrösetrüffel. 46) Choiromyces meandriformis Vitt., die schlesische Trüffel. 47) Pholiota mutabilis Schaeff., der Stockschwamm, wird in den Listen der Speiseschwämme meist ausgelassen, sei aber hier noch angeführt. 48) Nach dem kaiserlichen

Gesundheitsamte ist auch Bovista plumbea, der Eierbovist, im Jugendzustand geniessbar, wenn auch nicht gerade empfehlenswert. 49) Nach Prof. Ludwig in Greiz ist dort Polysaccum pisocarpium Fr. ein beliebtes Mittel zum Würzen der Bouillon. 50) Nach demselben Autor sind Peziza badia und verwandte Arten im Vogtlande unter dem Namen Ohrmorcheln beliebte Speisepilze. 51) Die auf dem Rhizom der Anemone nemorosa schmarotzende Sclerotinia tuberosa kommt nach Ludwig ebenfalls in Greiz regelmässig als unschädlicher Speisepilz auf den Markt. Eine nicht kleine Anzahl weiterer wird in einzelnen Gegenden von Leuten, welche ihren Verdauungsorganen starke Zumutungen machen können, und unter Einhaltung gewisser Vorsichtsmassregeln genossen. Ich werde auch von diesen noch verschiedene als bedingt essbar und den Uebergang zu den giftigen bildend anführen. Einige Substanzen, welche weniger nach toxikologischer als nach physiologisch-chemischer Hinsicht Bedeutung haben, seien bei dieser Gelegenheit gleich mit genannt, während über die eigentlichen Gifte S. 623 im Zusammenhang geredet werden wird. Leider sind einzelne Giftpilze einzelnen essbaren nicht unähnlich. Wir müssen daher an die obige Aufzählung der essbaren die wichtigsten Verwechslungen gleich mit anschliessen:

1. Der wahre und der falsche Kaiserling. Amanita caesarea, der schon von den Alten am höchsten geschätzte und daher als Kaiserling bezeichnete Speisepilz, hat ein so charakteristisches Aussehen, dass Verwechslungen natürlich nicht oft vorkommen. Nur zwei giftige Pilze sind einzelne Male statt des Kaiserpilzes gesammelt und gegessen worden, vornehmlich **Amanita muscaria L.**, der Fliegenpilz. Der Kaiserpilz hat einen roten Hut mit weissen Flecken, was bekanntlich vom Fliegenpilz auch gilt. Eine Varietät des unten noch zu nennenden Knollenblätterschwamms, **Amanita citrina** hat einen gelben Hut mit weissen, warzigen Flecken. Ganz ähnlich sieht auch der Hut einer gelben Varietät des Fliegenschwamms, **Amanita muscaria var. citrina** aus. Ein Schullehrer eines pommerschen Oertchens, welcher sich mit Pilzkunde befasst hatte, fand eines Tages einen prächtigen Pilz, den er für einen Kaiserpilz, dessen Hut zufällig statt rot gelb gefärbt wäre, hielt. Obwohl er wusste, dass der Kaiserling im Norden eigentlich nicht vorkommt, nahm er den nur in einem einzigen Exemplare vorliegenden Pilz und verspeiste ihn mit seiner Familie. Schwere Vergiftung war die Folge. Man thut gut, sich zu merken, dass sich der Fliegenschwamm vom Kaiserling durch zwei Kriterien unterscheidet: Erstens fehlt dem Fliegenschwamm am unteren Ende des Stieles die Volva, dem Kaiserling nie; zweitens ist die Farbe des Stieles und der Lamellen beim Kaiserling stets schön gelb, beim Fliegenschwamm rein weiss. Während der echte Kaiserling nur in Italien und Frankreich häufig ist, wird nach Leuba eine Varietät desselben, der weisse Kaiserling, Agaricus ovoides Bull., auch am Fusse des Jura angetroffen. In Südfrankreich ist sie recht häufig. Sie ist, wie der echte Kaiserling, sehr wohlschmeckend. Leider ist ihr Aussehen dem der zweiten Varietät des Knollenblätterschwamms, d. h. der **Amanita candida,** recht ähnlich, so dass Verwechslungen kaum zu vermeiden sind. Wir werden diesen Giftpilz unten beim Champignon nochmals zu erwähnen haben.

2. Der wahre und der falsche Parasolpilz. Lepiota procera Scop., der Parasolpilz oder Regenschirmpilz, ist von mir unter den Speisepilzen aufgezählt worden. Ich muss hier hinzufügen, dass er nur, solange er ganz jung ist, gut schmeckt, und dass er nur in einigen Gegenden gegessen wird. Nach Mitlacher kann er mit dem Giftchampignon, **Agaricus Vittadini Mor.**, verwechselt werden. Seine Aehnlichkeit mit zwei weiteren gleich zu nennenden Giftpilzen ist eine geringere, so dass Vergiftungen durch diese Verwechslung wohl selten sein dürften. Der erste dieser beiden Giftpilze ist der bekannte Pantherschwamm oder Krötenpilz, **Amanita pantherina DC.**, und der Perlpilz, **Amanita rubescens Fr.** Beide haben untereinander im Aussehen eine nicht zu verkennende Aehnlichkeit. Ich möchte nicht unterlassen, zu bemerken, dass die Ansichten über beide sehr auseinander gehen. Während G. Dragendorff (1898) erklärt, dass der Perlpilz ziemlich allgemein als giftig angesehen werde, sagt Leuba, er gehöre „zu den vortrefflichsten Speiseschwämmen". Auch im Vogtlande wird er nach Ludwig als Esspilz hochgeschätzt. Den Pantherschwamm hat man mit Unrecht von einigen Seiten für ungiftig erklärt; hier liegt wohl eine Verwechselung mit dem unechten Pantherschwamm, Amanita umbrina Pers. vor, der im enthäuteten Zustande nach Michael (1903) ein vorzügliches Gemüse liefert.

3. Der wahre und der falsche Scheidenschwamm. Der Scheidenschwamm, Amanita vaginata Lam. s. Agaricus vaginatus Bull., wird von einigen Autoren, wie von Leuba, als sehr wohlschmeckend und zuträglich, von anderen, wie z. B. von Dragendorff, als verdächtig bezeichnet. Er fehlt daher in der von mir oben gegebenen Liste der von allen anerkannten Speisepilze. In der Schweiz wird er jedoch allgemein gegessen. Er kommt in einer gelblich-weissen (Amanita spadicea Pers.) und in einer graublauen Varietät (Amanita livida Pers.) vor. Letztere wird leicht mit dem schon erwähnten Pantherschwamm verwechselt. Erstere ähnelt in hohem Grade dem giftigen Mäuseschwamm, **Agaricus murinus Roq.** Näheres über die Wirkungsart des Mäuseschwammes ist mir nicht bekannt. Dupetit fand 1889 im Scheidenschwamme sowie in einer Anzahl anderer teils essbarer, teils giftiger Pilze ein Enzym, Mykozymase genannt, welches innerlich unschädlich ist, bei subkutaner Einspritzung aber tödlich wirken soll.

4. Der wahre und der falsche Steinpilz. Das Aussehen des Normal-Steinpilzes, Boletus edulis Bull., ist den meisten Menschen bekannt; viele haben auch gehört oder gelesen, dass er ziemlich stark variieren kann. Dieses Wissen ist aber gerade von verderblichen Folgen, denn es giebt zwei bis drei Pilze, welche dem Steinpilz botanisch sehr nahe stehen, aber giftig sind und schon oft als Varietäten des essbaren Pilzes angesehen und gegessen worden sind. Dies sind der giftige Satanspilz, **Boletus Satanas Lenz**, der eine Varietät des minder giftigen **Boletus lupinus** sein soll, und der wenigstens verdächtige Dickfuss, **Boletus pachypus Fr.** Der Hexenpilz, **Boletus luridus Sch.**, gilt mit Unrecht bei einigen als durchweg essbar, da er unter Umständen Muskarin enthält. Dragendorff & Podwyssotzki gelang es, den Farbstoff dieses Pilzes in Krystallen darzustellen und nachzuweisen, dass er Phenolreaktionen giebt. Der Dickfuss hat

hier in Rostock einmal bei mehreren Personen Vergiftungserscheinungen veranlasst. Ich fand darin nur eine nicht ausschüttelbare Base ohne Giftwirkung, also wohl Cholin. Botanisch stehen sich Boletus Satanas und luridus nicht so nahe, dass man den einen als eine Varietät des anderen ansprechen kann. Vom Steinpilz unterscheiden sich beide durch lebhaftere rotgelbe bis rote Färbung der Unterseite des Hutes und des Stieles. Der Dickfuss hat von der auffallenden Dicke seines Fusses seinen Namen erhalten. Der Bruch und Längsschnitt des Steinpilzes und Dickfusses bleiben weiss, während Bruch und Längsschnitt des Hexen- und des Satanspilzes stark blau anlaufen oder doch mindestens einen Stich ins Grünliche bekommen. Der Dickfuss ist nach Bourquelot amylumhaltig, während bei den meisten anderen Pilzen kein Amylum, sondern Glykogen nachweisbar ist. Zum Schluss sei noch erwähnt, dass im Vogtlande nach Ludwig der Steinpilz mit dem dort sehr verbreiteten Gallenröhrling, Boletus felleus Bull., verwechselt wird.

5. Der wahre und der falsche Königspilz. Der Königspilz, Boletus regius Krombh., kann nach Mitlacher verwechselt werden mit dem Satanspilz und dem Hexenpilz, die schon beide genannt wurden.

6. Die wahren und die falschen Täublinge. Ich habe unter den Esspilzen keine einzige Spezies von Russula aufgezählt, weil die essbaren und giftigen zu leicht verwechselt werden und weil auch die harmloseren nicht von jedem vertragen werden. Als allenfalls essbar dürfen bezeichnet werden a) Russula vesca Fr., der Speisetäubling, b) Russula aurata With., der Goldtäubling, c) Russula lutea Huds., der gelbe Täubling, d) Russula alutacea Fr., der Ledertäubling, e) R. integra L., der milde Täubling, f) R. depallens Fr., der verblassende Täubling, g) R. lactea Fr., der Milchtäubling, h) R. virescens Fr., i) R. cyanoxantha Fr. Sowohl in essbaren als in nicht essbaren Spezies von Russula, Lactarius, Psalliota, Pholiota, Clitocybe, Marasmius, Hygrophorus, Cortinarius, Inocybe und Amanita hat Bourquelot 1895 ein oxydierendes Enzym, eine Laccase, nachgewiesen. Dasselbe ist nicht giftig, wohl aber bedingt es durch seine Einwirkung auf eine chromogene Substanz das schnelle Schwarzwerden des frischen Saftes vieler Pilze. Ein analoges Enzym bedingt bekanntlich das Schwarzwerden des Zuckerrübensaftes. Als giftig haben sich erwiesen a) **Russula emetica Fr.**, der Speiteufel. Er variiert im Aussehen ungemein und kann dann verschiedenen der genannten ähnlich werden. Die im Publikum verbreitete Ansicht, dass dieser Pilz an seinem roten Hute leicht zu erkennen sei, ist unrichtig: der Hut sieht erst rosenrot, dann blutrot, dann kirschrot, dann rotbraun, dann ockergelb und zuletzt oft sogar weiss aus. Der Speiteufel hat zwei ihm in Oesterreich an Giftigkeit gleichkommende (?), in Deutschland aber wohlschmeckende und nach Ludwig vortrefflich bekömmliche Varietäten: **Russula oxyacantha Fr.**, und **Russula virescens Fr.** b) **Russula rubra DC.**, der rote Täubling ist nur anfangs zinnoberrot; später wird die Färbung lederartig, also ganz wie beim Ledertäubling. Umgekehrt kann die Farbe des Ledertäublings aus dem Ledergelben ins Blutrote, Purpurne, Rosenrote, Grüne, Olivenartige übergehen. c) **Russula consobrina Fr.**, der braune Täubling,

ist schon durch seinen auffallend scharfen Geschmack gekennzeichnet. d) **Russula furcata Pers.**, der Gabeltäubling, soll zwar eigentlich lebhaft grün aussehen, kann jedoch auch umbrabraun oder braunweiss gefärbt sein. Die Form des Hutes kann anfangs nach oben konvex, später konkav sein. e) **Russula adusta Pers.**, der brandige Täubling, verändert seine Farbe vom Ledergelben ins Olivenfarbige, dann ins Schwärzliche (daher adusta); auch das Fleisch ist tintenfarbig schwärzlich. Anhangsweise sei dabei bemerkt, dass auch **Coprinus narcoticus Batsch**, der wirkliche Tintenpilz, giftig ist. f) **Russula fellea Fr.**, der Gallentäubling. Alle nicht aufgezählten Spezies sind zum mindesten verdächtig.

7. Die wahren und die falschen Reizker. Das Genus Galorrheus (richtiger Galorrhoeus) sive Lactarius oder auch Lactaria hat seinen Namen von dem beim Anschneiden aus vielen derselben herausfliessenden Milchsafte. Die lateinische Bezeichnung Lactarius ist vielen Aerzten und Botanikern noch jetzt geläufiger als die moderne griechische. Wir haben unter den Speisepilzen bereits Galorrheus deliciosus, den seiner orangegelben Milch wegen im Publikum recht bekannten Reizker im engeren Sinne, und Galorrheus volemus, den Goldbrätling, kennen gelernt. In diesem Pilze entdeckte E. Fischer 1895 den mit dem Perseït isomeren Volemit. Volemit gehört zu der interessanten Gruppe der Kohlehydrate, welche man Heptite nennt, da sie sieben Kohlenstoffatome enthalten. Als allenfalls auch noch ohne Schaden essbar können Galorrheus mitissimus Fr., der milde Milchpilz, und Galorrheus subdulcis Bull., der süssliche Milchpilz bezeichnet werden. Alle vier können von Unkundigen mit giftigen Arten verwechselt werden, von denen die folgenden am wichtigsten sind: a) **Galorrheus torminosus Schaeff.**, der Birkenreizker, mit weissem Milchsaft, wird zwar in den russischen Ostseeprovinzen gelegentlich gegessen, ist aber lieber zu meiden. Er enthält über 5% Mannit. b) **Galorrheus turpis Weinm.** s. **Lactarius necator Pers.**, der Mordschwamm. Der weisse Milchsaft wird an der Luft grau und schmeckt wie beim vorigen scharf. Bourquelot wies in diesem Schwamme nach dem Trocknen 9% Mannit nach. Es sei an dieser Stelle ein für allemal bemerkt, dass Pilze, welche in getrocknetem Zustande Mannit enthalten, im frischen Zustande statt dessen Trehalose (auch Mykose oder Pilzzucker genannt) enthalten können. c) **Galorrheus scrobiculatus Scop.**, der grubige Erdschieber. Der Saft ist anfangs weiss, wird aber bald gelb oder blassgrün und schmeckt brennend scharf. d) **Galorrheus controversus Pers.**, der blutrote Milchpilz. Milchsaft weiss, scharf. e) **Galorrheus vellereus Fr.**, der gemeine Erdschieber oder Wollschwamm mit scharfem weissem Saft wirkt, da er ausser einem scharfen Stoffe fast 8% Mannit enthält, abführend. Er wird wie der Birkenreizker in den Ostseeprovinzen gegessen, ist aber besser zu meiden. f) **Galorrheus piperatus Scop.**, der weisse Kuhpilz oder Pfefferpilz, war früher als Diuretikum offizinell. Marmé wies in ihm Inosit nach, der wie der Mannit ungiftig ist. Lecithin wurde in diesem wie im vorigen Pilze von Gérard gefunden. Bei der Fäulnis kann es leicht in das giftige Neurin übergehen. Das Nierenreizende unseres Pilzes befindet sich in dem sehr reichlich vorhandenen weissen

Milchsafte, welcher scharf wie Pfeffer schmeckt. Mir ist wohl bekannt, dass dieser Schwamm in einigen Gegenden wie z. B. in der Schweiz, gegessen wird; ich kann jedoch nicht jedem empfehlen, dies nachzumachen. g) **Galorrheus pyrogalus Bull.**, der Brennreizker, hat reichlichen, brennend scharfen weissen Milchsaft. Die Thatsache, dass Bourquelot in ihm nach dem Trocknen 15% Mannit nachgewiesen hat, genügt nicht, um zu erklären, dass leicht Durchfall danach eintritt; vielmehr verursacht der brennend scharfe Bestandteil des Saftes diese Wirkung. Auch Erbrechen wird durch den Saft leicht hervorgerufen. h) **Galorrheus chrysorrheus Fr.**, der Goldreizker, liefert einen anfangs weissen, dann goldgelb werdenden Saft von analoger Wirkung. i) **Galorrheus rufus Scop.**, der rotbraune Milchpilz, liefert einen weissen, sehr scharfen Saft, der dem der vorigen Spezies in der Wirkung nicht nachsteht. Aehnliches gilt von k) **Galorrheus fuliginosus Fr.**, dem Giftreizker, und von **Galorrheus tithymalinus Scop.** s. **Agaricus ichoratus Schwartz,** dem Wolfsmilchreizker. l) **Galorrheus violaceus Otto,** der Veilchenreizker liefert einen infolge von reichlichem Mannitgehalt süss schmeckenden, aber unzuträglichen Saft, der an der Luft veilchenfarbig violett wird. m) Der Saft von **Galorrheus uvidus Fr.,** dem klebrigen Milchpilz, wird an der Luft lila und wirkt ebenfalls schädlich.

8. Der wahre und der falsche Eierschwamm. Das echte Eierschwämmchen, Cantharellus cibarius Fr., wird wie bei uns Pfifferling so in Oesterreich auch Rötling genannt. Der Name Rötling ist jedoch deshalb bedenklich, weil der falsche Gelbling oder Gifteierschwamm, **Cantharellus aurantiacus Wulf.**, diesen Namen mit viel mehr Recht beanspruchen kann, da er rotgelb, ja rot aussieht, während der ungiftige meist eine rein gelbe Farbe hat. Auch der Name Pfifferling giebt zu Verwechslungen Anlass, nämlich mit dem schon besprochenen Pfefferpilz, Galorrheus piperatus. Der Geschmack des echten Eierschwämmchens erinnert allerdings auch an Pfeffer, nur ist er milder und wenigstens mir persönlich sehr angenehm. Das den Pfeffergeschmack bedingende Agens ist bis jetzt aus dem Eierschwamm noch nicht dargestellt worden; wohl aber hat man in diesem Pilze Weinsäure, Apfelsäure, Essigsäure, Buttersäure, Oxalsäure, Cholesterin und Lecithin nachgewiesen.

9. Der wahre und der falsche Hallimasch. Der echte Hallimasch, Armillaria mellea Fl. dan. genannt, ist trotz seiner Beliebtheit als Nahrungsmittel bei den Forstleuten sehr verhasst, da er ganze Bäume zum Absterben bringt. Das Leuchten des Holzes wird verursacht durch das Mycel des Pilzes. Sonstige bei uns heimische Pilze mit leuchtendem Mycel sind Xylaria hypoxylon, der Hohlkeulenpilz, und verschiedene Rüblingsarten, namentlich Collybia tuberosa, Coll. cirrhata und Coll. platyphylla. Das Leuchten der Pilze bedeutet also keineswegs, dass sie giftig sind. Mit Bildung von Phosphorwasserstoff hat dieses Leuchten natürlich nichts zu tun. Der einzige Pilz, dessen Wirkung an Phosphor oder Phosphorwasserstoff erinnert, der unten noch zu besprechende Knollenblätterschwamm, leuchtet nicht. Als falschen Hallimasch kann man den sparrigen Blätterschwamm, Pholiota squarrosa und Verwandte, wie Pholiota adiposa bezeichnen, die öfter mit dem echten Halli-

masch verwechselt worden sind, über deren Giftigkeit ich aber nichts weiss.

10. Als falschen Stockschwamm muss man den büscheligen Schwefelkopf, **Hypholoma fasciculare Huds.**, bezeichnen, da er mehrfach mit dem echten Stockschwamm, Pholiota mutabilis, verwechselt worden ist. Auch der sehr giftige Risspilz, **Inocybe rimosa Bull.** s. **Hebeloma rimosum Fr.**, sowie der nicht minder gefährliche Etzelschwamm oder Ekelschwamm, **Agaricus fastibilis Fr.** s. **Hebeloma fastibile Fr.**, könnten allenfalls mit dem Stockschwamm verwechselt werden.

11. Die wahren und die falschen Trüffeln. Wir haben unter den Speisepilzen fünf Trüffelarten besprochen. Mehrfach ist statt derselben eine falsche Trüffel gesammelt und gegessen worden, welche Brechdurchfall, Leibschmerzen etc. veranlasste. In Wahrheit ist der Verursacher dieser Vergiftungserscheinungen gar keine Trüffel, sondern ein Bovist, **Scleroderma vulgare F. Han.**, s. **Scleroderma aurantiacum Bull.**, Pomeranzenhärtling, gelber Kugelpilz, auch wohl Kartoffelbovist genannt, obwohl dieser Name auch dem Lycoperdon Bovista Pers. zukommt. Unser Pilz wächst halb unterirdisch, während die Trüffeln ganz unterirdisch wachsen und ja gerade davon den Gruppennamen Hypogaeen erhalten haben. Auf dem Querschnitt unterscheidet sich unser Pilz durch seine dicke (weisse) Schale von den Trüffeln. Trocknen hebt die Giftigkeit desselben nicht auf. Näheres über das Gift ist nicht bekannt. Noch eine zweite Verwechslung der Trüffeln ist möglich, nämlich mit der unter der Erde wachsenden warzigen Hirschbrunst, **Elaphomyces granulatus Fr.** Auch dieser Pilz hat eine dicke (hellbraune) Schale; das Innere ist nicht marmoriert.

12. Die wahren Morcheln und die falsche Morchel. Die oben aufgezählten fünf echten Morcheln, sämtlich zur Gattung Morchella

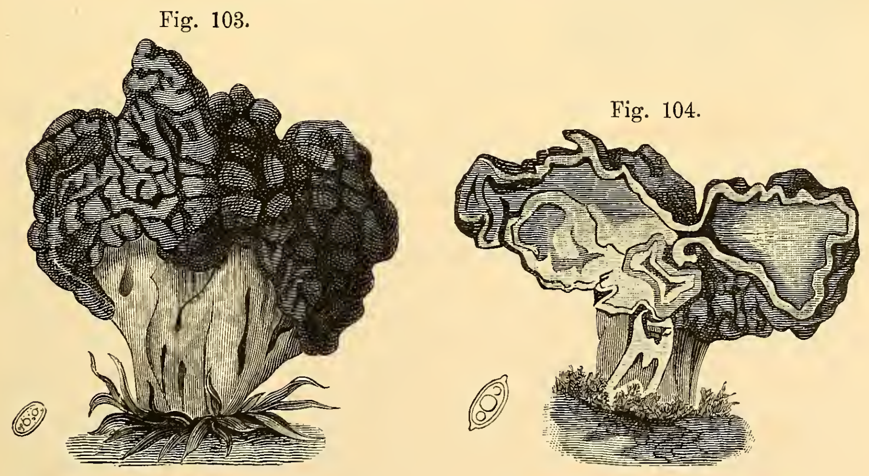


Fig. 103. Helvella esculenta, Lorchel.

Fig. 104. Querschnitt durch die Lorchel.

gehörig, sind ungiftig. Unter der in Fig. 103 u. 104 mit Sporen dargestellten falschen Morchel, richtiger als Lorchel bezeichnet, verstehen wir **Helvella esculenta Pers.** s. **Gyromitra esculenta Fr.** Das

Gift derselben geht beim Trocknen verloren. Beim Abkochen frischer Exemplare geht es in das Kochwasser. Die vom Abkochwasser befreiten Lorcheln können ohne Schaden als Gemüse genossen werden. Es ist höchst bedauerlich, dass es immer noch Menschen giebt, welche an die Giftigkeit der frischen Lorchel nicht glauben wollen.

13. Der wahre und der falsche Champignon. Den echten Champignon mit seinen sechs Varietäten haben wir oben besprochen. Hier sei nur betont, dass er im Aussehen sehr variiert und dass daher jeder nur irgend ihm ähnliche Pilz gelegentlich statt seiner gesammelt wird. Der unechte Champignon ist eine Varietät des gefährlichsten europäischen Pilzes, des oben schon zweimal genannten Knollenblätterschwammes oder Schirlingspilzes, **Amanita phalloides Phoeb.** s. **Agaricus phalloides Fr.** Bei diesem in Fig. 105 wiedergegebenen wichtigen Pilze bedarf zunächst die Benennung einer Besprechung. So wird zu meinem grössten Bedauern in dem viel benutzten Werke über essbare Pilze von Leuba unter dem Namen Knollenblätterschwamm ein essbarer Pilz, der weisse Kaiserling, Agaricus ovoides Bull., aufgeführt, während unsere Amanita phalloides vom Verfasser Wulstblätterschwamm genannt wird. Der Name Schirlingspilz für den Knollenblätterschwamm ist der in Oesterreich übliche. Sehr viele Beschreibungen unseres Pilzes sind insofern wertlos, als sie, was leider nicht genügend beachtet wird, sich nur auf eine Varietät beziehen. Selbst im kleinen Mecklenburg kommen aber mindestens drei Varietäten häufig vor. Die Stammart bezeichnen die Russen sehr zutreffend als weissen Fliegenschwamm, denn es handelt sich um einen Pilz von der Form und Grösse des Fliegenschwammes und mit warzigen Schuppen auf dem Hute wie beim Fliegenschwamm. Der Hut unserer Stammart ist weiss mit einem Anfluge von Hellgelb oder Hellbraun und nur die Schuppen sind etwas dunkler. Der Stiel ist in der Jugend solid, im ausgewachsenen Zustande namentlich nach oben hin hohl. Der untere Teil dieses Stieles läuft in eine der Stammart nie fehlende Knolle, an welcher sich Reste der Volva zu finden pflegen, aus. Falls die Warzen wie in den beiden ersten Exemplaren unserer Fig. 105 fehlen, haben wir eine erste Varietät vor uns, **Amanita phalloides var. albida** oder **candida,** welche ganz speziell als Pseudochampignon bezeichnet werden kann, da namentlich jugendliche derartige Exemplare von Jugendexemplaren des Feldchampignons oft nicht zu unterscheiden sind. Wichtig ist, zu wissen, dass die Lamellen des Hutes beim Champignon fast stets rötlich, beim Knollenblätterschwamm aber nie rötlich sind. Unrichtig ist die Angabe, dass unser Pilz immer „giftig" rieche; er hat meist einen starken „Kartoffelgeruch"; aber er kann auch teils geruchlos sein, teils angenehm riechen. Auch der Geschmack ist keineswegs bei allen

Fig. 105.



Agaricus phalloides, mit und ohne Warzen.

Varietäten „unangenehm scharf", wie wohl schon daraus hervorgeht, dass selbst solche Menschen, welche nach dem Genusse erkrankten, den Geschmack als angenehm bezeichnet haben. Leuba und andere Autoren weisen darauf hin, dass mit Ausnahme einer einzigen Varietät alle übrigen Formen unseres Pilzes erst nach den Hundstagen gefunden werden, eine der Gestalt nach kleine, rein weisse Form von stets scharfem Geschmack aber im Frühjahre. Diese könne daher keine Varietät sein, sondern müsse als besondere Art angesehen und könne als **Amanita verna** bezeichnet werden. Bulliard nennt sie **Agaricus bulbosus vernus.** Sie ist z. B. in der Umgebung von Berlin, sowie auch in Mecklenburg zu finden. In Bezug auf die Farbe des Hutes muss ich folgende Einzelheiten anführen. Falls der Hut nur einen grünen oder grünlichgelben Anflug hat, so reden wir von **Amanita phalloides var. virescens.** Ist der Hut oder auch der Stiel ganz grün, so haben wir **Amanita phalloides var. viridis** vor uns, den man in Deutschland Grünling, in Frankreich Verdette nennt. In Mecklenburg ist er nicht selten. Die mit rötlichbraunem oder olivenfarbigem Hute versehene Varietät ist **Amanita phalloides var. porphyria.** Da die am unteren Ende des Stengels befindliche, für den Knollenblätterpilz doch charakteristische Knolle bei dieser Varietät oft recht unvollkommen entwickelt ist, machen einzelne Autoren aus **Amanita porphyria** eine besondere Art. Falls der Hut nur spurweise bräunlich ist, reden einzelne Autoren von einer weiteren Art **Amanita solitaris.** Eine allerdings recht abweichend aussehende hell- oder dunkelbraune Form mit grossen weissen Flecken und fast oder ganz ohne Knolle wird als **Amanita virosa** bezeichnet, während Rabenhorst und Gonnermann unter Amanita virosa auch die gleich zu nennende Mappaform mit verstehen. Gelbe Varietäten des wirklich knolligen Knollenblätterpilzes giebt es zwei. Die erste, **Amanita citrina Pers.,** hat weisse Warzen auf intensiv gelbem Grunde. Der Stengel kann verdickt sein, so dass die Knolle sich nicht sehr davon abhebt. Dadurch entstehen Verwechslungen dieser Form mit der gelben Varietät des Fliegenschwammes. Weiter ist eine in Frankreich viel genannte Pilzart, **Amanita mappa,** offenbar nichts weiter als ein der oben genannten Varietät des Knollenblätterschwammes sehr nahestehender, nach Ferry & H. Schmidt ungiftiger, nach anderen aber bisweilen sehr giftiger Pilz.

Wirk. Alle Giftpilze fast ohne Ausnahme machen, ganz abgesehen von der Art ihres Giftes, Magendarmreizung und gehören daher hierher. Um aber die vielen anderen Wirkungen verstehen zu können, muss man zunächst über die verschiedenen Gruppen von Giftstoffen, welche vorhanden sein können, sich zu orientieren suchen. Diese Giftsubstanzen der Pilze gehören, vom chemischen Standpunkte aus betrachtet, mindestens in drei verschiedene Gruppen. Die erste Gruppe umfasst Säuren, wie z. B. die Sphacelinsäure, Agaricinsäure, Gambogiasäure, Blausäure, Helvellasäure. Die zweite Gruppe ist die der Alkaloide oder alkaloidähnlichen Stoffe, wie Cornutin, Muskarin, Neurin. Eine dritte Gruppe endlich bilden die giftigen Eiweisse und fermentartigen Stoffe. Nach Pouchet finden sich solche in vielen Pilzen. Von weiteren Gruppen der Pilzgifte ist die chemische

Natur noch ganz unbekannt. Hierher gehören vielleicht die Toxine, deren eines nach Harmsen im Fliegenschwamm wirksam ist. Vom pharmakopathologischen Standpunkte aus muss man, auch wenn man vom Mutterkorn ganz absieht, die Pilzgifte ebenfalls mindestens in drei Gruppen einteilen. Eine erste Gruppe umfasst die im chemisch reinen Zustande nervös wirkenden, wie z. B. das Muskarin und das Pilzatropin. Grobe anatomische Veränderungen brauchen dieselben dann entweder überhaupt nicht oder nur indirekt hervorzurufen. So werden beim Muskarin solche z. B. durch die enorm gesteigerte Drüsensekretion an den Drüsen selbst und durch die davon herrührende Bluteindickung an gewissen Stellen des Blutgefässsystems hervorgerufen. Das Pilzatropin tötet nach vorheriger Reizung durch centrale Lähmung, ohne irgend welche grobe anatomische Veränderungen zu machen. Wir werden auf diese Giftalkaloide später bei den Giften des Nervensystems und des Herzens genauer eingehen. Eine zweite übergrosse Gruppe der Pilzgifte wirkt fast nur lokal reizend; diese Gifte machen daher „entzündliche" Veränderungen des Magendarmkanales und, falls sie durch die Niere ausgeschieden werden, auch der Niere und der Harnwege. Solche Gifte finden sich z. B. bei den Laktarien und bei den Russulaarten. Leider ist keins derselben bisher chemisch und pharmakologisch genauer untersucht worden. Sie scheinen zu den Harzsäuren zu gehören. Zopf hat das auch hierher gehörige Gift des Polyporus hispidus Bull., welches bekanntlich den Darmkanal aufs heftigste reizt, als aus Gambogiasäure bestehend erkannt. Ich habe diese Pilzgambogiasäure und ihre Salze gerade so wirkend gefunden wie das Gummigutt und habe sie daher bereits S. 554 mit besprochen. Nach subkutaner Einspritzung wird dieses Gift zum Teil in den Darmkanal und zum Teil durch die Niere abgeschieden und veranlasst an beiden Stellen heftige Entzündung. Die wirksame Substanz des Lärchenschwamms, Polyporus officinalis Fr., der in der Apotheke Fungus Laricis heisst, ist die als schweisswidriges Mittel benutzte Agaricinsäure, auf die wir beim Atropin zurückkommen werden. Eine dritte Gruppe der Pilzgifte wirkt primär blutzersetzend und zwar selbst extra corpus im Reagenzglas. Zu diesen hochinteressanten Giften gehört die Helvellasäure der Lorchel. Ein Verbindungsglied zwischen der ersten und dritten Gruppe bildet die sich in Agaricus oreades Bolt. findende Blausäure, welche sowohl als Nervengift wie als Blutgift wirkt. Ob jemals ein Mensch durch Pilzessen sich eine Blausäurevergiftung zugezogen hat, ist unbekannt, aber nicht wahrscheinlich, da es sich nur um geringe Mengen handelt. Ich fand, dass auch die Champignons, welche in der Umgegend von Rostock wild wachsen und hier zum Verkauf kommen, zum Teil unzweifelhaft nach Blausäure riechen, trotzdem aber gut bekommen. Zu einer vierten Gruppe von Giften gehört das Gift oder Giftgemisch, welches sich im Knollenblätterschwamm und seinen Varietäten finden kann. Leider besitzt dieser Pilz nicht alle Jahre die gleiche Giftigkeit, ja ich habe mehrere Jahre mit Exemplaren aus der Umgegend von Rostock, die botanisch unzweifelhaft richtig bestimmt waren und ganz frisch zur Verwendung kamen, überhaupt keine Wirkung erzielen können. In anderen Jahren wirkten die von mir aus den verschiedensten Gegenden Deutschlands und anderer Länder bezogenen

Exemplare zwar giftig, aber die Wirkung war qualitativ eine recht verschiedene, indem ausser nervösen Erscheinungen einmal schwere phosphorartige Stoffwechselstörungen und ein anderes Mal stärkste Hämolyse eintrat. Dadurch gestaltet sich die Untersuchung unseres Pilzes recht schwierig. Während bei der Lorchel nach Böhm und Külz nur ein Gift wirkt, nämlich die Helvellasäure, sind im Knollenblätterschwamm vielleicht sogar deren drei vorhanden, nämlich ein Alkaloid und ein oder zwei Toxalbumine. Diese Toxalbumine, welche in Alkohol natürlich unlöslich sind, lassen sich nach vorheriger kurzdauernder Extraktion der Pilze mit Alkohol und sodann mit Aether aus dem dadurch von Fett, Cholin, Lecithin und Alkaloid befreiten Pilzpulver mit physiologischer Kochsalzlösung ausziehen und durch Dialyse von unorganischen Salzen einigermassen reinigen. Pouchet hat ein solches Toxalbumin auch im Fliegenschwamm nachgewiesen. Bei sehr lange dauernder Einwirkung von absolutem Alkohol werden sie wie andere wirksame Eiweisssubstanzen und Enzyme unlöslich und unwirksam. Bei längerem energischem Kochen verlieren sie an Wirkung und werden schliesslich ganz entgiftet. Im alkoholischen Auszug der Pilze hat man die Gesamtheit der etwa vorhandenen Alkaloide. Aether entzieht dem eingedickten alkoholischen Extrakte wohl das Fett, aber nichts wirksames Alkaloidisches. Der in Aether unlösliche Teil des alkoholischen Extraktes, welcher mit gewissen Alkaloidfällungsmitteln Niederschläge giebt, aber sich bisher analog dem Neurin und Muscarin nicht ausschütteln liess, enthält in sehr geringen Mengen ein für Katzen, Hunde und Kaninchen tödliches Gift. Davon haben mich nicht nur in Dorpat mit meinem Schüler Erwin Jürgens angestellte Versuche, sondern auch solche, welche ich hier noch in den letzten Jahren von neuem angestellt habe, überzeugt. Die mikroskopische Untersuchung von Leber, Milz, Herzfleisch, Magen, Darm von Tieren, welche durch subkutane Einspritzung dieses Alkaloides getötet worden waren, ergab normale Verhältnisse, namentlich war nichts von Blutzersetzung oder fettiger Degeneration der Organe wahrnehmbar. Auch der Harn dieser Tiere blieb bis zum Tode unverfärbt, also hellgelb. Weitere Untersuchungen über dieses chemisch und pharmakologisch noch recht unbekannte erste Gift unseres Pilzes liegen noch nicht vor; hier sei nur nochmals betont, dass es ein Alkaloid ist, welches keinerlei Blutzersetzung hervorruft. Calmette konnte dieses Alkaloid nicht nachweisen. Der zweite giftige Bestandteil der Knollenblätterpilze ist ein Toxalbumin, welches analog dem Phosphor, dem Pulegon und dem Thujon wirkt. Es ist namentlich durch seine tödliche Wirkung auf Menschen zu trauriger Berühmtheit gelangt. Nach Calmette gelingt es, Tiere dagegen zu immunisieren. Der dritte giftige Bestandteil unseres Pilzes, das Phallin, ist ebenfalls ein Toxalbumin, aber ein nur selten im Pilze vorhandenes und bisher nur durch Tierversuche als hämolytisches Agens von mir nachgewiesenes. Ob es die Muttersubstanz des anderen Toxalbumins ist, ist möglich, aber nicht erwiesen. Es wirkt qualitativ ähnlich wie die Helvellasäure, quantitativ aber stärker. Wir werden auf die Einzelheiten dieser Wirkung erst bei den Blutgiften eingehen.

Sympt. Das klinische Bild der Pilzvergiftung, welches jetzt unabhängig von den in den Pilzen enthaltenen Stoffen besprochen werden

soll, kann nach Husemann ein dreifaches sein. Man bezeichnet diese drei Formen als Mycetismus intestinalis, choleriformis und cerebralis.

Der intestinale Mycetismus beruht auf einem akuten Magendarmkatarrh. Als Ursache desselben kann gelegentlich fast jede Pilzart auftreten; besonders häufig wurden namentlich folgende Pilze dabei nachgewiesen: der Birkenreizker, der Speiteufel und der Satanspilz; auch einzelne Spezies von Polyporus, Clavaria und Pleurotus haben nicht selten ähnlich gewirkt. — Der choleriforme Mycetismus äussert sich als schwerer Brechdurchfall mit Kollaps, Delirien, Koma. Er kommt nach Husemann besonders bei Lorchel- und Knollenblätterschwamm-Vergiftung vor, kann aber sich unter Umständen erst nach 8—12 Stunden entwickeln. Falls der Tod dann nicht zu rasch erfolgt, kann Ikterus eintreten. Die Autopsie ähnelt nicht selten der bei Phosphorvergiftung.

Der cerebrale Mycetismus, wie er z. B. durch den Fliegen- und den Pantherschwamm bedingt wird, beruht nach Husemann nicht auf dem in diesen Pilzen enthaltenen Muscarin, sondern auf dem neben dem Muscarin vorhandenen Pilzatropin, sowie nach Pouchet auf dem Toxalbumin. Die wichtigsten Symptome sind Pupillenerweiterung, maniakalische Anfälle, mit Depressionszuständen abwechselnd, endlich auch Muskelspasmen. Eine zweite Form des cerebralen Mycetismus, welche namentlich nach Genuss von Hebeloma rimosum und Hebeloma fastibile auftritt, entspricht dagegen genau der Vergiftung durch Muscarin und äussert sich in Pupillenverengerung, Speichelfluss, Pulsverlangsamung, gesteigerter Peristaltik und Kollaps.

Man thut gut, diesen althergebrachten drei Formen als vierte den hämatogenen Mycetismus anzureihen, welcher auf Blutzersetzung beruht, aber besser durch Tierversuche als durch klinische Beobachtungen bekannt ist. Wir werden bei den Blutgiften (beim Phallin) darauf zu reden kommen.

Diagn. Aus dem Erbrochenen und aus dem Stuhle gelingt es ohne Mühe Pilzstückchen zu isolieren, deren Identifizierung unter dem Mikroskope dem Pilzspezialisten manchmal möglich ist. Bei Pilzextrakten versagt jedes Hilfsmittel.

Sekt. Der Befund zeigt Irritation der ersten Wege, manchmal Fettdegeneration der Leber, Niere und des Herzens, aber nur sehr selten Hämoglobinurie und „Tröpfchen“ im Harn.

Ther. Nur in seltenen Fällen wirkt Atropin lebensrettend. In allen Fällen ist Entleerung des Magens und des Darmes von bedeutendem Nutzen, selbst wenn die giftige Mahlzeit schon vor 6, ja vor 12 Stunden eingenommen wurde. Falls Excitation besteht, würde Atropin sehr schädlich wirken; wohl aber passen dann Narkotika, wie z. B. Morphin. Bei Kollapszuständen sei man mit gutem Wein, schwarzem Kaffee und Kampferölinjektionen nicht sparsam. Auch Essigäther, Ammoniak und Strychnin können von Nutzen sein. Bei bestehender Cyanose und Hämoglobinurie ist alkalische Kochsalztransfusion von Nutzen.

Wichtiger als die Therapie ist bei der Pilzvergiftung die **Prophylaxe,** auf die wir genauer eingehen müssen. Zunächst muss die Ueber-

schätzung des Nährwertes der Pilze, die manche Menschen veranlasst hat, sich davon zeitweise nähren zu wollen, aufgegeben werden. Diese Ueberschätzung fand ihren Ausdruck in dem Satze: „Pilze sind nahrhafter als Fleisch.“ Allmählich hat diese Behauptung bereits Einschränkungen erfahren. Zunächst lässt sie nämlich den sehr bedeutenden Wassergehalt der frischen Pilze ganz ausser acht. Nur wasserfrei gemachte Pilze ergeben für Eiweiss und andere stickstoffhaltige Substanzen hohe Werte. Weiter hat man irrigerweise diese Zahlen meist als Eiweissprozentzahlen ausgegeben, während sie thatsächlich nur aus dem quantitativ bestimmten Stickstoffgehalt auf Eiweiss umgerechnet sind. Diese Umrechnung ist aber falsch, da ein nicht unbeträchtlicher Teil des gefundenen Stickstoffgehaltes aus Amidosäuren stammt, deren Nährwert sehr gering, ja zum Teil gleich Null ist. Endlich ist zwischen der Ausnutzung des Fleisches und der Pilze im Darmkanale ein gewaltiger Unterschied. Bei den meisten Menschen erscheinen die Pilze, da sie ungenügend zerkaut verschluckt werden, im Kot selbst der Gestalt nach unverändert wieder und schliessen ihre Nährstoffe noch fast quantitativ in sich ein. Die Zellen der Pilze bestehen nämlich zumeist aus einer Art Chitin, d. h. aus jener ganz unverdaulichen Substanz, welche das Gerüst der Käfer und die Schalen der Krebse bildet. Eine Abgabe der nährenden Inhaltsstoffe der Pilzzellen an das Darmlumen kann also nur erfolgen, wenn jede einzelne Zelle mechanisch zermalmt worden ist. Dies dürften die Zähne wohl nur der wenigsten Menschen zu leisten vermögen. Es ist also gar kein Gedanke daran, dass der Arme statt des Fleisches auch nur während der heissesten Sommerzeit von Pilzen wirklich leben könnte. Dagegen soll nicht bestritten werden, dass Pilze Kohlehydrate und wertvolle geschmackgebende Stoffe enthalten. Die Pilze kommen in drei Formen in den Welthandel, nämlich als getrocknete Pilze, als eingemachte Pilze und als Pilzextrakte. Für alle drei Formen ist die stillschweigende Voraussetzung, dass die Pilze vor der Verarbeitung weder verfault, noch angefressen waren und von einem Pilzkenner auf etwaige darunter befindliche Exemplare von Giftpilzen untersucht worden sind. Diese Garantie bieten uns die Handelspräparate bisher nicht im mindesten und werden sie auch im nächsten Jahrzehnt nicht bieten. Darum muss vor der Benutzung aller drei Formen gewarnt werden. Jede damit handelnde Firma müsste einen gebildeten Fachmann anstellen oder wenigstens zum Berater haben. Diesem müssten unter Angabe der Standorte die Pilze frisch vorgeführt werden; schon das Trocknen macht die Unterscheidung von den oft recht ähnlichen Giftpilzen sehr schwer, ja unmöglich. Sind sie aber einmal richtig bestimmt, dann kann die Firma auch die Garantie der Echtheit selbst für solche Verarbeitungsformen wie Pilzpulver, Pilzextrakte, Pilzsaucen übernehmen, bei denen die Feststellung der Pilzspezies nicht mehr möglich ist. Das Trocknen der Pilze geschieht meist recht wenig sorgfältig, oft genug sogar in der heissen Ofenröhre. Der Geschmack leidet dabei sehr, ja er kann sich ins Widerliche umkehren. Man muss für den Kleinbetrieb die Pilze nach vorheriger Zerkleinerung an der Sonne und an trüben Tagen auf dem nur sehr wenig erwärmten Herde auf Filtrierpapier trocknen und sie

oft wenden. Für den Grossbetrieb, der natürlich vom Wetter unabhängig sein muss, empfehlen sich besondere mit regulierbarer Heizung und beständiger Ventilation versehene Trockenanlagen. Unter allen Umständen ist es wünschenswert, sich von der in manchen Jahren reichlichen, in manchen Jahren aber auch sehr spärlichen spontanen Pilzproduktion der Wälder und Felder dadurch unabhängiger zu machen, dass man Pilzplantagen anlegt. Es ist bekannt, dass die Katakomben und Steinbrüche von Paris und seiner Umgebung schon längst in solche Pilzplantagen umgewandelt worden sind und reiche Erträge liefern. Warum sollen wir nicht ebenso handeln? Auch der Untergrund der Wälder, namentlich der Buchenwälder, lässt sich ohne den Bäumen zu schaden, z. B. mit Trüffeln besäen. Die bisher in grösserer Ausdehnung künstlich gezüchteten Pilze sind mehrere Varietäten des Champignon, zwei Trüffelarten, der Stockschwamm, die echte Morchel, der Musseron, ferner Russula virescens Schäff., Polyporus tuberaster Fr., Polyporus corylinus M. und Agaricus neapolitanus Pers. Die letzteren werden namentlich in Italien gezüchtet. In Japan wird der Eichenfächerpilz, Collybia Schii-Take in ungeheuren Mengen gezüchtet. Die auf diese Weise künstlich gezogenen Pilze bieten zunächst den grossen Vorteil, dass giftige Exemplare gar nicht mehr darunter vorkommen. Weiter ist die Erntezeit, wenigstens für die Kellerplantagen, keine so kurze wie in der freien Natur, ja sie geht unter Umständen fast das ganze Jahr hindurch. Da nun der frische Pilz unter allen Umständen viel wertvoller ist als der getrocknete, werfen solche Kellerplantagen mit Dauerbetrieb reichen Gewinn ab. Die in Büchsen mit Salzwasser zu Gemüsezwecken bis jetzt in den Handel kommenden Pilze sind zwar steril und daher in uneröffneten Büchsen beliebig lange haltbar, haben auch meist einen guten Geschmack; leider muss man ihnen jedoch den Vorwurf machen, dass sie meist nicht aus Reinkulturen stammen und daher durchaus nicht das sind, was das ihnen angeklebte Etikett besagt. So wurden derartige Büchsen, welche Champignons enthalten sollten, schon oft polizeilich beschlagnahmt, weil neben einigen wirklichen Champignons sich darin auch mehrere andere Sorten von Pilzen und zwar darunter sogar giftige befanden. Hier gilt es, das Vertrauen der Aerzte und des Publikums dadurch zu gewinnen, dass die Firma für die Richtigkeit und Unschädlichkeit des Büchseninhalts unbedingte Garantie übernimmt. Weiter ist die Auswahl der Sorten, welche in Büchsen in den Handel kommen, eine viel zu geringe. Man hat schon Not, im Handel vier verschiedene Sorten in Büchsen konserviert aufzutreiben, während zwanzig, ja vierzig Sorten zu haben sein könnten. Gerade die für uns Aerzte so wichtigen, d. h. diejenigen, welche scharf schmecken, fehlen unter den Büchsenkonserven. Ganz derselbe Mangel an Auswahl der Arten betrifft auch die Pilzextrakte.

Für die Verwendung der Pilze im Haushalt mögen dem Hausarzte folgende Regeln als Richtschnur dienen:

1. Selbst Menschen mit ausgezeichnetem Magen sollen Pilze sorgfältig zerkauen. Menschen mit Magenschwäche sollen die Pilze in fein zerhacktem oder gepulvertem Zustande zu sich nehmen, wofern sie nicht vorziehen, nur Pilzsuppen und Pilzsaucen, welche von Pilzen befreit worden sind, zu geniessen.

2. Angefaulte, wurmstichige und angefressene Pilze sollen vor der Zubereitung ausgemerzt werden, da sich in solchen leicht Zersetzungsvorgänge mit Bildung giftiger Substanzen entwickeln.

3. Rohe Pilze sollen überhaupt nicht gegessen werden, obgleich einige derselben recht gut schmecken. Das Kochen entgiftet nämlich einige auch in essbaren Pilzen sich findende gefährliche Substanzen.

4. Die in die Küche eingelieferten rohen Pilze sollen möglichst bald zubereitet und als nächste Mahlzeit genossen werden. Die dabei etwa übrig bleibenden dürfen nicht aufgehoben werden, sondern sind sofort an das Gesinde zu verteilen. Es ist nämlich schon mehrfach beobachtet worden, dass dasselbe Pilzgericht, welches am ersten Tage ganz harmlos war, am zweiten giftige Wirkungen hervorbrachte. Fast alle essbaren Pilze enthalten nämlich Cholin, welches beim Aufheben der Speise im Sommer leicht in das giftige Neurin übergehen kann.

5. Falls man nicht die Pilze aus Pilzplantagen bezogen hat, empfiehlt es sich, das erste Brühwasser wegzugiessen. Bei der frischen Lorchel ist dies unter allen Umständen nötig.

6. Die seit Celsus sich von Mund zu Mund fortpflanzenden „unfehlbaren Mittel zur Erkennung von Giftpilzen" sind wertlos. Ich nenne als solche z. B. den giftigen Geruch, das Schwarzwerden eines Silberlöffels, das Mitkochen einer Zwiebel, das Blauanlaufen der durchgeschnittenen Pilze. Eben so verkehrt sind folgende von mir noch 1904 wieder in der Tagespresse angetroffenen wohlgemeinten Angaben, wonach 1) alle angenehm duftenden Pilze, 2) alle Röhrenpilze mit Manchette und 3) alle abgekochten Pilze essbar sein sollen. Ich kann nicht eindringlich genug davor warnen, dies zu glauben.

7. Das Bestimmen der selbstgesammelten Pilze durch Laien an der Hand eines Buches mit Bildern nur der essbaren Pilze ist kein Schutz gegen das Mitsammeln giftiger; dazu muss vielmehr das Buch auch die giftigen und deren Varietäten naturgetreu in Farben mit abbilden. Bücher mit schlechten Pilzbildern sollten konfisziert werden.

8. Es müsste im Interesse des Deutschen Aerztevereins liegen, ein solches mit zahlreichen guten Abbildungen versehenes Werkchen über die essbaren und giftigen Schwämme Deutschlands auf Vereinsunkosten oder Staatsunkosten herstellen und in Tausenden von Exemplaren zu billigem Preise verbreiten zu lassen.

Nachw. Die chemische Wiedergewinnung der Pilzgifte aus der Leiche liegt noch völlig im Argen. Im Harn soll das Muskarin enthalten und durch seine physiologische Wirkung nachweisbar sein. Diese aus Kamtschatka stammende Angabe konnte jedoch bisher noch bei keinem Falle von Intoxikation in Europa bestätigt werden. Da es sowohl ein Leichenmuskarin als ein Leichenatropin giebt, muß man bei dem Nachweis von Pilzmuskarin und Fliegenpilzatropin doppelt vorsichtig sein. Schon in den Pilzen selbst, noch ehe sie gegessen werden, scheinen ungemein grosse Schwankungen in der Menge der wirksamen Substanzen, ganz analog dem beim Mutterkorn von mir Angeführten, vorzukommen. So wurde von Schmiedeberg in einer Sorte von Fliegenpilzen nur Muskarin, aber fast kein Cholin gefunden; andere Male betrug der Cholingehalt 50% des Alkaloidgemisches. Ein atropinartiges Alkaloid wurde von Schmiedeberg in käuflichem Fliegenmuskarin, von mir vereinzelt in Fliegenpilzen gefunden, während andere es vergeblich suchten. Nencki hat sogar eine Sorte Fliegenpilze in den Händen gehabt, welche gar kein Muskarin enthielten. Pouchet fand neben den Basen im Fliegenschwamm ein Toxalbumin, Harmsen ein Toxin, wäh-

rend andere diese Stoffe vermissten. Nach Studer & Demme können sich beim Trocknen an sich ungiftiger Pilze giftige Umwandlungsprodukte wie bei der Fäulnis und wie beim Aufheben von Pilzgerichten bilden.

Lit. E. Boudier, Les champignons au point de leurs caractères usuels chimiques et toxicologiques. Paris 1866. — Derselbe, Bulletin de l'acad. de méd. 1882, Nr. 15, p. 372. — Derselbe, Bulletin de la Soc. mycologique de France, tome **15—18**. — Boudier-Husemann, Die Pilze in ökonomischer, chemischer und toxikologischer Hinsicht. Berlin 1867. — Letellier & Speneux, Expériences nouvelles sur les champignons vénéneux et leur contrepoison. Paris 1866. — J. B. Letellier, Gaz. méd. 1866, Nr. 11; Arch. d'hyg. publ. et de méd. lég. **27**, 1867. — Schmiedeberg & Koppe, Das Muskarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes. Leipzig 1874. — Oré, Bullet. de l'acad. des sc. [2 sér.] **4**, 1877, Nr. 32, p. 877 (in Amanita phalloides soll eine Art Strychnin vorhanden sein). — Chouet & Pelissié, Gaz. hebd. **17**, 1880, p. 68 u. 83 (Tod durch Amanita phalloides; Gehirnhyperämie etc.). — R. Boehm, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 60 (Boletus luridus u. Amanita pantherina können Muskarin enthalten). — Derselbe, ebenda p. 87 (über Pilzcholin und künstliche Muskarine). — R. Boehm & Külz, ebenda p. 403 (Helvellasäure). — Dupetit, Compt. rend. **95**, 1882, Nr. 26 (über den Giftstoff der Esspilze). — Giacosa, Rivista di Chim. med. e farm. 1883, p. 136 u. 389 (3 Fälle von Verg. durch Amanita pantherina mit Mydriasis, furibunden Delirien, Krämpfen u. choleriformen Durchfällen.). — Ponfick, Virch. Arch. Bd. **88**, 1882, p. 445 (Giftigkeit der Lorchel). — Eug. Bostroem, Deutsch. Arch. f. klin. M. Bd. **32**, 1882, p. 209. — Hamberg, Virch. Jbt. I, p. 434. — Mac Ilwaine, Boston med. Journ. 1885, 12 dec., p. 684 u. 19 dec., p. 713 (Verg. von 5 Personen durch Amanita verna mit Auftreten von Blindheit; Atropin wirkte nützlich). — Handford, Lancet 1886, II, p. 1018 (Tod durch Amanita phalloides; Atropin ohne Erfolg; Fettleber). — Le Grand du Saulle, Traité de méd. lég. et de toxicologie (Paris 1886), p. 201 (Verg. durch Pilze). — Matthes, B. kl. W. 1888, Nr. 6 (5 Fälle von Pilzverg.). — Jonquière, B. Studer jun., R. Demme & Berlinerblau, Mitteil. der Berner Naturforscherges. Jg. 1888, p. 105 (Lorchelverg.). — Studer jun., Sahli & E. Schärer, ebenda Jg. 1885, H. 1 (Knollenblätterschwammverg.). — Th. Husemann, Pilzverg. in Bums diagnostischem Lexikon, Bd. **3**, in Pentzoldt-Stintzings Handb. d. spec. Therapie u. in Eulenburgs Realenc. Bd. **19**, p. 105. — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **20**, 1886, p. 82 (Muskarin). — Derselbe, Sitz.-Ber. d. Dorpater Naturforscherges. Bd. **9**, 1891, p. 535; St. Petersb. m. W. 1891, Nr. 51; Revue mycologique **19**, 1897, oct., p. 121 u. **23**, 1901, p. **1**; Sitz.-Ber. d. Rostocker Naturforscherges. Jg. 1899, Nr. 5; Deutsche Aerzte-Ztg. 1899, H. 7, 9, 10. — F. Richardière, in Traité de méd. de Charcot-Bouchard (Paris 1892), p. 657. — J. Constantin, in Revue de botanique 1891—93 (Uebersicht über die Pilzarbeiten dieser Jahre). — Malnechot, ebenda 1894—97 (über dasselbe). — Pellegrini, Riv. d'Igiene 1891 (Untersuchungen über Pilzgift). — Königsdörffer, Ther. Mh. 1893, Nov. (6 Fälle von Pilzverg.). — J. Inoko, Inn. Cbl. 1892. p. 463 (2 Formen der Verg. durch den Pantherschwamm). — Jos. Seibert, Beiträge zur Toxikologie der Amanita phalloides. Diss. München 1893. — Tappeiner, M. m. W. 1895, Nr. 7—8, p. 133 u. 176 (über Amanita phall.). — Pouchet, Progrès méd. 1897, Nr. 9, 27 févr. — Bourquelot, Compt. rend. du XII congrès de méd. tenu à Moscou 1897, tome **2**, sect. 4 (über Amanita phall.). — Derselbe in Diction. de physiologie de Richet **1**, 1898, p. 271. — Claude, Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées pour certaines toxines. Thèse de Paris 1897 (berücksichtigt auch Pilzgifte). — Le Dantec, Revue scientifique 1898, 30 avril; Arch. de méd. navale **19**, 1898, avril (Fliegenschwammverg.). — Charbonnel, Les champignons, leur rapports avec l'hygiène et la méd. légale. Thèse de Paris 1898. — Thiemisch, D. m. W. 1898, Nr. 48, p. 760 (Tod zweier Kinder durch Am. phall.; Verfettungen). — Ch. Cordier, Toxicité relative des champignons frais et desséchés. Thèse de Lyon 1899. — Albert Hegi, Klin. u. exp. Beitr. zur Lehre von den Pilzvergiftungen. Diss. Zürich (gedruckt zu Naumburg) 1899 (in 4 Fällen von Verg. durch Am. phall. bekamen die Pat. Konvulsionen und Trismus sowie choleriformen Kollaps; 2 starben nach 30 u. 73 Stunden; bei Tierversuchen wenig Wirkung und namentlich keine Hämolyse). — V. Gilton, Étude médicale sur l'empoisonnement par les champignons. Paris 1900. — Schmid, Ther. Mh. 1900, p. 51 (3 Fälle von Pilzverg.). — Giac. Rempicci, Schm. Jb. Bd. **278**, p. 134 (6 Fälle von Verg. durch Am. phall., von denen 3 starben; epileptiforme Krämpfe; in einem Falle Ikterus wie bei Regi, in 3 Fällen

Albuminurie; zahlreiche Blutaustritte u. Verfettungen). — Hg. Goldmann, W. kl. W. 1901, Nr. 12 (11 Fälle von Verg. durch Lact. torminosus; schwere Darmerscheinungen, Albuminurie, Anurie, Ikterus, Mydriasis, Konvulsionen, Trismus, tiefes Koma. In 3 letalen Fällen Fettentartung in Leber, Niere, Herz und Blutaustritte). — R. Ferry & H. Schmidt, Revue mycologique 25, 1903, p. 199 (Amanita Mappa Fries wirkte nicht giftig). — Moers, Ztschr. f. Med.-Beamte 1903, Nr. 11 (statt Champignon war Am. phall. gesammelt u. in gebratenem Zustand von 11 Personen gegessen worden. Nach 12 Stunden Brechdurchfall aller und Tod dreier Kinder. Im Darm blutiger Erguss; Fettleber, Blutaustritte; chem. Untersuchung ergab nichts). — Ernst Harmsen, Arch. exp. P. Bd. 50, 1904, p. 361 (sehr eingehend mit Lit., chem. u. phys. Versuchen; ein Toxin bedingt die narkotischen Erscheinungen). — H. Haffringue, Recherches exp. sur les principes toxiques contenus dans les champignons. Thèse de Paris 1904 (mit eigenen Versuchen über 13 Pilzarten; Toxalbumine und reizende Harzsäuren scheinen mehrfach vorzukommen). — R. Ferry, Revue mycologique, 1905, jan. p. 1 (Bericht über Versuche von Calmette, dem es gelang, Kan. gegen die Verg. mit Am. phall. zu immunisieren). — W. Mitlacher, Tox. u. for. wichtige Pflanzen etc. Wien 1904, p. 5 (Tabellarische Uebersicht der Giftpilze).

Die Lit. über die verschiedenen Arten von Muskarin wird bei den Herzgiften angeführt werden.

Abb. Gonnermann & Rabenhorst, Mycologia europaea, 11 Hefte, Dresden 1869—1878 (prachtvolle Tafeln). — Dufour, Atlas des Champignons. Paris 1891. — Gotth. Hahn, Der Pilzsammler. Dritte Aufl. Gera 1903 (172 farb. Figuren). — F. Leuba, Die essbaren Schwämme und die giftigen Arten, mit welchen dieselben verwechselt werden können. Mit 54 nach der Natur gemalten chromolith. Tafeln in Folio. Basel 1892.. — Edm. Michael, Führer für Pilzfreunde. Die am häufigsten vorkommenden essbaren, verdächtigen und giftigen Pilze. I. Band mit 69 Pilzgruppen, vierte Aufl., Zwickau 1903. II. Band mit 107 Pilzgruppen, drittes Tausend. Zwickau 1902. — Rud. Hesse, Die Hypogaeen Deutschlands. Natur- und Entwicklungsgeschichte sowie Anatomie u. Morphologie der in Deutschland vorkommenden Trüffeln und der diesen verwandten Organismen etc. 2 Bände, Halle 1891 (mit sehr schönen Abb.).

11. Mikrobische Stoffwechselprodukte, welche anatomische Veränderungen hervorrufen.

Dass einzelne giftige Bakterien grobe anatomische Veränderungen im Menschen- und Tierkörper hervorrufen können, ist gleich nach der Entdeckung und Reinkultivierung dieser Bakterien festgestellt worden. Aber erst dem letzten Jahrzehnt ist es vorbehalten gewesen, den Nachweis zu führen, dass diese anatomischen Veränderungen indirekt, d. h. nicht durch die Bakterien an sich, sondern durch deren chemische Stoffwechselprodukte zu stande kommen, also durchaus in die Toxikologie gehören. Von solchen grob anatomisch wirkenden Stoffwechselprodukten thun wir gut, der Uebersichtlichkeit wegen, folgende Klassen zu unterscheiden.

1. Als **Hämolysine** bezeichnet man enzymatische Stoffwechselprodukte der Mikroben, welche die Fähigkeit besitzen, rote Blutkörperchen aufzulösen, wodurch sie natürlich schwere anatomische Läsionen hervorrufen können. Wir werden auf diese Stoffe bei Besprechung der Blutgifte zurückkommen; hier mögen sie nur der Vollständigkeit wegen mit genannt sein.

2. Mit dem Namen **Leukocidine** bezeichnet van de Velde enzymatische Sekretionsprodukte der Mikroben, welche weisse Blutkörperchen immobilisieren, sie dann in eine leere Blase umwandeln und schliesslich ganz zum Verschwinden bringen. Ein solches Gift wird

z. B. von Staphylococcus pyogenes aureus abgesondert. Bail, v. Lingelsheim sowie Neisser & Wechsberg haben diese Angaben bestätigt. Die **Leukolysine** sind den Leukocidinen verwandt.

Lit. Van de Velde. La Cellule **10**, 1894, fasc. 2. — Bail, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **30**; Arch. f. Hyg. Bd. **32**. — v. Lingelsheim, Aetiologie u. Therapie der Staphylokokkeninfektionen. Berlin u. Wien 1900. — Max Neisser & Friedr. Wechsberg, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **36**, 1901, p. 299.

3. Unter **Ureasen** versteht man mikrobische Enzyme, welche die S. 224 schon besprochene Umwandlung von Harnstoff in das ätzende Ammoniumkarbonat ausführen und dadurch die Harnwege aufs heftigste entzünden. Lehmann & Neumann fanden unter 60 beliebig herausgegriffenen Bakterienarten nur 3, welche unter Umständen ein derartiges Enzym bilden können, aber nicht immer zu bilden brauchen, nämlich Bacterium vulgare, Bacterium prodigiosum und Bacterium kiliense. Man hat dieselbe Fähigkeit für Micrococcus pyogenes α. aureus und γ. albus, für 2 Formen von Bacterium coli und für einige Sarcinen festgestellt und quantitativ verfolgt. Auch Warington, Buri, Herfeldt und Stutzer haben harnstoffumwandelnde Arten beschrieben. Uns Mediziner interessiert besonders die kleine Zahl derjenigen, welche oft in der menschlichen Blase angetroffen worden sind, und die man altem Herkommen gemäss als Micrococcus ureae Leube, Bacillus ureae Leube und als Bacillus liquefaciens Flügge bezeichnet. Nach Lehmann & Neumann decken sich diese Arten wahrscheinlich mit Micrococcus pyogenes γ. albus und mit Bacterium coli. Auch die von Miquel beschriebenen Arten, von denen einzelne bis zu 60 g Harnstoff im Liter umzuwandeln vermögen, lassen sich der von diesem Autor gewählten willkürlichen Nomenklatur wegen nicht sicher identifizieren. Recht interessante Angaben über die schwach umwandelnden Arten, Urobacillus Leubei, Urococcus Miqueli, Planosarcina ureae und über den sehr energisch umwandelnden Urobacillus Pasteuri stammen von Beijrinck. Genauere Untersuchungen über die Leistungen des Micrococcus ureae liquefaciens hat Burchard angestellt; danach wandelt 1 g feuchter Bakterienmasse pro Stunde 180—1200 g Harnstoff in Ammoniumkarbonat um. Die Urease wird übrigens von allen diesen Bakterien nicht, wie Musculus seinerzeit glaubte, an die Umgebung abgegeben, sondern ist ein Endoenzym, welches dauernd in dem Leibe der Bakterien verbleibt.

Lit. K. B. Lehmann & R. O. Neumann, Atlas und Grundriss der Bakteriologie, dritte Aufl., Bd. 2 (München 1904), p. 64 (dort alle weitere Lit.).

4. Alkaloidbildende enzymatische Stoffwechselvorgänge giebt es unzweifelhaft in vielen Bakterien, jedoch kann man diese die Alkaloide bildenden Enzyme noch nicht vom Leibe der Bakterien abtrennen, so dass nur die gebildeten **Alkaloide** hier besprochen werden können. Aber auch aus der grossen Zahl dieser, zumeist von Brieger entdeckten und als **Ptomaine,** richtiger als **Ptomatine** bezeichneten Basen gehören hier in unser Kapitel nur sehr wenige, da die meisten keine anatomischen Veränderungen gröberer Art bedingen. Nur das seit kurzem genauer bekannte spezifische Fäulnisgift Sepsin verdient eine eingehende Besprechung.

Gaspard hat schon vor mehr als 80 Jahren ausgesprochen, dass es eine wohlcharakterisierte putride oder septische Infektion giebt, bei welcher nach Panum ein chemisches Fäulnisprodukt auftritt, welches die Hauptwirkungen bedingt. Dieses Produkt wurde als septisches oder putrides Gift bezeichnet. Virchow und Stick einerseits, sowie Hemmer und Schweninger andererseits glaubten ihm Fermentnatur zuschreiben und es zu den eiweissartigen Stoffen rechnen zu müssen. Der erste, welcher als Ausgangsmaterial der Darstellung dieses Giftes die faulende Bierhefe empfahl, war G. Dragendorff in Dorpat. Aus dieser gelang es Schmiedeberg & Bergmann in Dorpat ein Alkaloid, Sepsin genannt, zu gewinnen, welchem alle Wirkungen des putriden Giftes zukamen. Versuche, die sterilisierte Hefe mit Reinkultur von Proteus vulgaris anzusetzen, führten leider nicht zum Ziel; Faust nahm daher das alte Verfahren von Schmiedeberg & Bergmann, mit beliebigen sich im Sommer in der Hefe ansiedelnden Mikroben zu arbeiten, wieder auf und gelangte unter Benutzung eines im Original einzusehenden Verfahrens in der That zum Ziel. Er gewann aus 5 kg Presshefe durchschnittlich 30 mg Sepsinsulfat, dem er die Formel $C_5H_{14}N_2O_2 + H_2SO_4$ zuschreibt. Es bildet verfilzte Nadeln, welche denen des Morphinsulfates ähnlich sind. Es ist in Wasser sehr leicht, in Alkohol schwer und in wasserfreiem Aether unlöslich. Es giebt mit den drei gewöhnlichsten Alkaloidreagentien, d. h. mit Kaliumquecksilberjodid, Phosphorwolframsäure und Phosphormolybdänsäure keinen Niederschlag. Die freie Base ist in Wasser leicht löslich und reagiert stark alkalisch. Engt man diese Lösung bei gewöhnlicher Temperatur im Vacuum über Schwefelsäure ein, so wird sie sirupös und verliert ihre Wirksamkeit. Auch das schwefelsaure Sepsin wird beim wiederholten Eindampfen seiner Lösung bei Wasserbadtemperatur unwirksam, indem es in das seinerzeit von mir zuerst als unwirksam erkannte Pentamethylendiaminsulfat übergeht. Synthetisches Pentamethylendiamin oder [1,5] Diaminopentan ist identisch mit dem von Brieger sehr oft in Faulgemischen gefundenen Kadaverin, $C_5H_{14}N_2$. Wir können uns infolgedessen auch von der Struktur des ihm so nahe verwandten Sepsins $C_5H_{14}N_2O_2$ bereits eine gewisse Vorstellung machen. Es kann ein Bioxykadaverin sein; ja es wird, falls Fausts Angaben richtig sind, sogar gelingen, synthetisches Sepsin in Gestalt von Diaminodioxypentamethylen oder von Oxymethoxytetramethylendiamin darzustellen. Die Wirkungen unreiner sepsinhaltiger Flüssigkeiten sind in Dorpat von Frese, Petersenn, v. Raison, Riemschneider, Schmitz, Weidenbaum und die des gereinigten von Bergmann, Schmiedeberg und Ant. Schmidt schon in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts beschrieben worden. Das damals beschriebene Symptomenbild deckt sich recht gut mit dem jetzt von Faust beschriebenen. Bei intravenöser Injektion von mindestens 3 mg reinem Sepsinsulfat pro kg Tier kommt es nach Faust beim Hunde zu Brechdurchfall, Tenesmen, Apathie, Sinken der Reflexe. Später tritt Entleerung von Blut per anum und Koma ein. Die Sektion ergiebt diffuse Hyperämie und Ekchymosierung des ganzen Magendarmkanales, die sekundär zu Geschwürbildung führen kann. Bei geringeren Dosen werden nur die Pylorushälfte des Magens, das Duodenum und Rektum befallen. Die

Peyerschen Plaques sollen unbeteiligt sein; jedoch liegen mikroskopische Untersuchungen derselben nicht vor. Thrombosen in Gefässen wurden weder makroskopisch noch mikroskopisch gefunden. Die übrigen Unterleibsorgane und die Milz insonderheit zeigen diffuse Hyperämie. Das Kaninchen bleibt noch bei 6 mg Sepsinsulfat pro kg Tier am Leben, ist also viel unempfindlicher. Frösche sind noch unempfindlicher. Bei wiederholten Injektionen anfangs kleiner, dann grösserer Dosen werden auch Hunde bald unempfindlich, so dass man vielleicht ganz allgemein von einer Immunisierung gegen Sepsin sprechen kann, was für die Therapie der putriden Infektion beim Menschen von grosser Wichtigkeit wäre. Obwohl Blutdruckversuche leider von Faust nicht angestellt worden sind, lässt sich doch schon jetzt behaupten, dass die Wirkung des Sepsins auf den Intestinaltraktus mit der des Arsens, welche wir S. 249 besprochen haben, eine gewisse Aehnlichkeit hat, sowie dass ein Teil der bei Fleischvergiftung beobachteten Erscheinungen auf Sepsin beruhen dürfte. Wir werden bei Besprechung der Fleischvergiftung daher das Sepsin nochmals zu nennen haben.

Lit. B. Gaspard, Journ. de Physiol. **2**, 1822, p. 1 u. **4**, 1824, p. 1. — A. Stich, Charité-Ann. Jg. **3**, 1852, p. 192. — M. Hemmer, Exp. Studien über die Wirkung faulender Stoffe auf den tierischen Organismus. Preisschrift, München 1866. — F. Schweninger, Ueber die Wirkung faulender organischer Substanzen auf den lebenden tierischen Organismus. Preisschrift, München 1866. — Frese, Exp. Beitr. z. Aetiologie des Fiebers. Diss. Dorpat 1866 (Versuche über die Wirk. des putriden Giftes). — C. Petersenn, Beitr. z. Kennt. vom Verhalten des putriden Giftes in faulendem Blute. Diss. Dorpat 1869. — W. v. Raison, Exp. Beitr. z. Kennt. der putriden Intoxikation und des putriden Giftes. Diss. Dorpat 1866. — Arn. Schmitz, Zur Lehre vom putriden Gift. Diss. Dorpat 1867. — E. Weidenbaum, Exp. Studien zur Isolierung des putriden Giftes. Diss. Dorpat 1867. — E. Bergmann, Das putride Gift und die putride Intoxikation. Dorpat 1868. — Schmiedeberg & Bergmann, Med. Cbl. Jg. 1868, p. 497. — Anton Schmidt, Untersuchungen über das Sepsin. Diss. Dorpat 1869. — C. G. Riemschneider, Ueber den Einfluss der putriden Intoxikation auf den Blutdruck. Diss. Dorpat 1874 (mit Kurventafel). — P. L. Panum, Das putride Gift, die Bakterien, die putride Infektion oder Intoxikation und die Septikämie. Virch. Arch. Bd. **60**, 1874, p. 301. — L. Brieger, Ueber Ptomaine. Berlin 1885—1886. — R. Kobert, Ther. Mh. Jg. **5**, 1891, p. 129. — Edw. Stanton Faust, Ueber das Fäulnisgift Sepsin. Leipzig 1904 (mit 3 farb. Tafeln u. 1 Fig. im Text). Abgedruckt in Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 248. — J. v. Braun, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 3583 u. 3588 (neue Synthese des Kadaverins).

5. Unter **mikrobischen Proteïnen** im Sinne von Buchner und Römer fasst man eine Reihe zu den Eiweissstoffen gehörige, trotzdem aber hitzebeständige Stoffe zusammen, welchen im ganz reinen Zustande keinerlei an die spezifische Wirkung der betreffenden Pilz- oder Spaltpilzart erinnernde Eigenschaft zukommt, welche vielmehr, falls ganz rein, qualitativ einander sehr ähnlich, nämlich lediglich pyrogen und phlogogen wirken, d. h. Fieber und Entzündung erregen. Ich verweise betreffs Entzündung dabei zunächst auf das S. 3—10 bereits Gesagte. Zur Gewinnung unserer Stoffe kocht man die auf Kartoffelscheiben gezogenen Kulturen der Mikroben mehrere Stunden lang mit 0,5%iger Kalilauge und säuert die klaren Filtrate schwach an. Der sich dabei bildende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Will man ihn verwenden, so muss man ihn in verdünnter Sodalösung lösen. Auch zur weiteren Reinigung ist dies nötig. Das weitaus bekannteste Proteïn unserer Gruppe ist das im Alttuberkulin von

Koch neben anderen Stoffen enthaltene. Nach Klingmüller bedingt das Alttuberkulin tuberkuloseähnliche Gewebsveränderungen. Diese würden wir eben nicht auf Rechnung des Tuberkelbazillenproteïns, sondern der andern im Präparate enthaltenen Stoffe zu setzen haben. Ich selbst konnte bei durch meinen Schüler Lipski mit Alttuberkulin vergifteten Meerschweinchen und Kaninchen als Folge der fieberhaften Blutzersetzung namentlich reichliches Auftreten von Hämosiderin in Leber und Milz nachweisen. Wie man aus Tuberkelbazillen Tuberkulin gewinnen kann, so werden die Rotzbazillen verwendet, um Mallein darzustellen. Dieses ist bei Rotz nach Analogie des Tuberkulins zu verwenden. Leber wollte 1887 in fast allen entzündungerregenden Spaltpilzen, namentlich aber in Staphylokokken und Streptokokken einen alkaloidischen Stoff, das sogen. Phlogosin, nachgewiesen haben, welches in konzentrierter Form Nekrose, in stark verdünnten Lösungen aber aseptische Entzündung und Eiterung zu erregen im stande wäre. Offenbar hat er eins unserer Proteïne dabei in Händen gehabt. Auch das 1894 von Centanni aus Dutzenden von pathogenen und nicht pathogenen Spaltpilzen dargestellte Pyrotoxin, welches Fieber, Entzündung und Abmagerung machen soll, dürfte trotz der gegenteiligen Angabe des Autors kein Alkaloid, sondern eins unserer Proteïne gewesen sein. Leber prüfte die entzündungserregende Kraft der sehr verschiedenen von ihm herangezogenen Stoffe in der Weise, dass er sie in sterilem Zustande in die vordere Augenkammer von Kaninchen brachte. Gegen die daraus gezogenen ganz allgemein gehaltenen Schlüsse ist aber einzuwenden, dass keineswegs alle Stoffe, welche im Auge Entzündung erregen, dies bei gleicher Konzentration auch im subkutanen Gewebe und in inneren Organen von beliebigen Tieren oder gar des Menschen thun. Bei Bacillus pyocyaneus wurde von Ledderhose, Steinhaus und Schäfer, in Bacillus prodigiosus von Grawitz, de Bary, Wyssokowitsch und Steinhaus, in Proteus vulgaris von Schäfer die Anwesenheit eines phlogogenen Stoffes nachgewiesen. In Staphylococcus pyogenes aureus haben Grawitz & de Bary, Scheuerlen, de Christmas und andere dies gethan. Alle bis jetzt genannten Mikroben gehören zu den Spaltpilzen; Leber hat jedoch auch in Schimmelpilzen, namentlich in Aspergillus fumigatus und in Penicillium glaucum ein entzündungserregendes Prinzip, welches wohl auch zu den Proteïnen gehört, nachgewiesen. Dass es auch nichtmikrobische Eiweisssubstanzen giebt, welche Entzündung und Fieber verursachen können, sei übrigens hier ausdrücklich hervorgehoben.

Lit. Th. Leber, Fortschr. der Med. Bd. **6**, 1888, 15. Juni. — P. Grawitz & W. de Bary, Virch. Arch. Bd. **108**, 1887, p. 67; D. m. W. 1889, Nr. 23 u. 35. — Grawitz, Virch. Arch. Bd. **110**, 1887, p. 1. — Wyssokowitsch, Ueber die Ursachen der akuten Eiterungen. St. Petersburg 1887, russisch. — Ledderhose, D. Z. f. Chir. Bd. **33**, p. 203. — v. Kahlden, Bakt. Cbl. 1887, I, Nr. 21, p. 625 (zusammenfassender Bericht über das Verhältnis der Bakteriologie zur Chirurgie). — J. de Christmas, Ann. de l'Inst. Pasteur **2**, 1888, p. 469. — Scheuerlen, D. Arch. f. kl. Med. Bd. **36**, 1888, p. 925. — Pawlowsky, Virch. Arch. Bd. **117**, 1889, p. 485. — J. Steinhaus, Die Aetiologie der akuten Eiterungen. Leipzig 1889. — Schäfer, Beitr. z. Lehre von den pathogenen Eigenschaften des Bacillus pyocyaneus. Diss. Berlin 1891. — Th. Geissler, Virch. Arch. Bd. **125**, 1891, p. 601. — Buchner, M. m. W. 1891, Nr. 49. — Ribbert, Path. Anat. u. Heilung der durch Staph. pyog. aur. hervorg.

Erkr. Bonn 1891. — A. Lewin, Baumgartens Arb. aus d. Gebiete der path. Anat. u. Bakt. Bd. 1 (Tübingen 1891), H. 1. — P. Burginsky, ebenda. — Th. Leber, Ueber die Entstehung der Entzündung und die Wirkung entzündungerregender Schädlichkeiten, nach vorzugsweise am Auge angestellten Untersuchungen. Leipzig 1891, mit 8 Tafeln. — Schimmelbusch, Sammlung kl. Vorträge [N. F.] Nr. 63, 1893 (Pyocyaneus macht erysipelatöse Entzündung). — Centanni, D. m. W. 1894, Nr. 7—8. — L. Krehl, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 222 (über die chem. Stoffe, welche Fieber erzeugen; grundlegende Arbeit mit viel Lit.). — Roger & Josué, W. klin. Rundschau 1896, Nr. 11, p. 193 (Eiterung durch Proteus und durch Bact. coli). — Sigm. Lipski, Görbersdorfer Veröff., hrgbn. von R. Kobert, Bd. **1** (Stuttgart 1898), p. 159. — Vict. Klingmüller, B. kl. W. 1903, Nr. 34 u. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. **69**, 1904.

6. Vor 15 Jahren fanden C. Fränkel & Brieger, dass sich aus den Bouillonkulturen zahlreicher pathogener Spaltpilze durch Eiweissfällungsmittel Giftstoffe niederschlagen lassen, die daher entweder selbst Eiweisskörper sind oder doch wenigstens an solchen haften. Später liess sich zeigen, dass es sich nach gehöriger Reinigung in der That nicht mehr um eigentliche Eiweisssubstanzen handelt. Man benennt diese hochwichtige Gruppe von Stoffen jetzt mit dem Namen **Ektotoxine.** Vereinzelte Angaben über solche Stoffe waren schon vor Fränkel & Brieger von Christmas, Roux & Yersin, Hankin etc. gemacht worden. Die Wirkungen der Ektotoxine ähneln im Gegensatz zu der der Bakterienproteïne den spezifischen Wirkungen der Spaltpilze, von denen sie stammen. Sie haben ferner in manchen Beziehungen nach chemischer und physiologischer Richtung hin Analogien mit den Stoffen der von mir gefundenen Ricingruppe, der Pollentoxingruppe (vergl. S. 583) und mit den Toxalbuminen der Schlangen (S. 478), Spinnen (S. 454) etc. Sie sind wie diese Stoffe äusserst empfindlich gegen physikalische und chemische Einflüsse. Luft, Belichtung, Fluorescenzstrahlen, Hitze von 50° C., Antiseptica, Säuren, Alkalien etc. schwächen ihre Wirkung rasch. Trocken dagegen vertragen sie kurzes Erhitzen selbst bis 100°. Sie sind nicht dialysabel. Ihre für die praktische Medizin wichtigste Eigentümlichkeit besteht darin, dass sie bei vorsichtiger subkutaner oder besser intravenöser Einspritzung Antikörperbildung hervorrufen und deshalb zur Erzeugung von Heilserum (aktive Immunisierung) verwendbar sind. Merkwürdig ist auch, dass sie sämtlich bei innerer Darreichung ungiftig sind und weder im Kot noch im Harn wiedererscheinen, da Magensaft, Trypsin und Galle sie nach Nencki entgiftet. Zur Gewinnung unserer Stoffe macht man die Bouillonkulturen mittels Porzellanfilter keimfrei, engt im Vacuum bei unter 45° C. ein und fällt mit Alkohol oder Ammonsulfat. Der im letzteren Falle sich ergebende Niederschlag aus Rohtoxin kann durch Dialyse im Pergamentschlauch gegen fliessendes Wasser vom anhängenden Salz befreit und nach erneutem Einengen mittels Alkohol gefällt werden. Eine weitere Methode der Fällung, welche Brieger und Boer angewandt haben, benutzt Chlorzink als Fällungsmittel und zersetzt den gewaschenen Niederschlag mittels Ammoniumbikarbonat und Ammoniumphosphat. Dabei gehen die Toxine in Lösung und werden mittels Ammoniumsulfat aus dem Filtrate gefällt. Von Mikroben, welche reichlich solche Ektotoxine hervorbringen, sind die wichtigsten die Staphylokokken, die Streptokokken, ferner Corynebacterium Diphtheriae, Bacillus botulinus und Bacillus tetani. Die betreffenden Gifte heissen Staphylotoxin, Streptotoxin, Diph-

therietoxin, Botulinustoxin und Tetanustoxin, welche Namen allerdings eine Verwechslung mit den unten noch zu besprechenden Endotoxinen nicht ausschliessen. Das von den gewöhnlichsten Formen der Staphylokokken abgesonderte Staphylotoxin soll nach Bender, Bockhart & Gerlach auf und in der Haut des Menschen Ekzem erzeugen. Beim Zirkulieren im Kreislauf kann es noch andere grobe anatomische Störungen hervorrufen. Die Streptokokken scheiden nach F. B. Simon nicht konstant Ektotoxin aus, sondern nur, wenn durch spezifische Stoffe der baktericiden Safte des Tier- und Menschenkörpers die Toxinproduktion bei ihnen ausgelöst wird. Diese Streptotoxine bringen dann schwere phlegmonöse, erysipelatöse und andere Wirkungen hervor. Das Diphtherietoxin bringt analoge Veränderungen wie die Diphtherie hervor. Das Dysenterietoxin macht schwere Dickdarmerscheinungen, das Rauschbrandtoxin nach Dómény Degeneration lebenswichtiger Stellen im Centralnervensystem etc. Ich komme weiter unten im Anschluss an die Besprechung der Endotoxine auch auf weitere Wirkungen der Ektotoxine nochmals zu sprechen.

Ther. Dank Behring, Ehrlich und einer sehr grossen Reihe anderer Forscher kann man jetzt die Giftwirkungen der meisten Toxine und zwar nicht etwa nur der lokal wirkenden, von denen wir hier reden, durch künstlich erzeugte Antitoxine bezw. durch antitoxinhaltige Heilsera bekämpfen. Es ist Aufgabe einer besonderen wissenschaftlichen Disziplin geworden, deren ausserordentlich reichhaltige Lit. bereits eine ganze Bibliothek ausmacht und daher hier unmöglich Berücksichtigung finden kann, sich damit zu beschäftigen. Nur die prinzipielle Frage, wie und wo die Einwirkung des Antitoxins aufs Toxin stattfindet, muss hier berührt werden. Durch sehr geistreiche Versuche von Ehrlich und seiner Schule ist, namentlich auf solchen mit Ricin fussend, festgestellt worden, dass die Antitoxine nicht etwa indirekt durch Einwirkung auf die Gewebe des Organismus die Wirkungen der Toxine paralysieren, sondern dass sie direkt, d. h. wie Säure und Base, sich zu einer ungiftigen Verbindung vereinigen. Manchmal lässt sich sogar aus dieser Verbindung das Toxin wieder frei machen. Toxine, welche ihre Giftwirkung durch Erwärmen, langes Aufbewahren und verschiedene andere Eingriffe eingebüsst haben, rufen beim Einspritzen an Tieren noch genau wie nicht entgiftete die Produktion von Antitoxin hervor. Ehrlich nimmt an, dass solche Toxine die „toxophore Gruppe“ des Moleküls eingebüsst haben, während sie die „haptophore Gruppe“ des Moleküls noch besitzen. Diese haptophore Gruppe lagert sich an die „Zellreceptoren“ und diese Anlagerung ist es, welche die Zellen zur Produktion von sich ablösenden Antikörpern anregt. Ehrlich nennt solche der toxophoren Gruppe verlustig gegangene Toxine Toxoide. Um nun gleich in einem Worte anzudeuten, ob die Avidität eines Toxoids zum Antitoxin kleiner, gleich oder grösser als die des Toxins ist, unterscheidet Ehrlich 3 Klassen der Toxoide, die er als Epitoxoide, Syntoxoide und Protoxoide bezeichnet. Während Ehrlich anfangs glaubte, dass alle 3 Klassen dieser Toxoide z. B. durch langes Aufheben aus den Toxinen sich allmählich bilden, erkannte er später, dass dies nur für die Syntoxoide und Protoxoide zutrifft, während die Epitoxoide schon in ganz frischer Kulturbouillon z. B. der Diphtheriebazillen enthalten sind, also direkt

von den Bazillen produziert werden und nicht erst indirekt aus den Absonderungsprodukten durch Abschwächung entstehen. Deshalb benannte er diese Epitoxoide jetzt in Toxone um. Es liess sich feststellen, dass sie in der That nicht ganz ungiftig sind, aber dass sie sehr langsam wirken, so dass man z. B. die postdiphtheritischen Lähmungen auf sie beziehen muss. Weiter ergab sich, dass beim Lagern der Gifte schliesslich neben und nach den Toxinen auch die Toxone ganz verschwinden, ohne dass damit das Bindungsvermögen des Gesamtgiftes für Antitoxin abnimmt. Die Toxone sind dann in absolut ungiftige, aber noch bindungsfähige Stoffe umgewandelt, welche Ehrlich Toxonoide nennt. Gegen diese Auffassungsweise sind von Arrhenius & Madsen einerseits und von Bordet andererseits Einwände gemacht, betreffs derer ich auf die vortreffliche Uebersicht von Michaelis verweise, die auch die gesamte auf die Bindungsgesetze bezügliche Lit. anführt.

Lit. Arbeiten von P. Ehrlich mit anderen. D. m. W. 1892, Nr. 18, p. 393 (mit Brieger). — Z. f. Hyg. u. Inf. Bd. **13**, 1893, p. 336 (mit demselben). — Ebenda Bd. **18**, 1894, p. 51 (mit Hübener). — Ebenda Bd. **18**, 1895, p. 239 (mit Wassermann). — Ebenda Bd. **17**, 1894, p. 486 (mit Kossel). — D. m. W. 1894, p. 353 (mit Wassermann). — B. kl. W. 1899, p. 6 u. 481 u. 1900, Nr. 21 u. 31 (mit Morgenrot). — Ebenda 1901, p. 251, 569 u. 598 (mit demselben). — Ebenda 1902, p. 297 (mit H. Sachs). — Arbeiten von P. Ehrlich allein. D. m. W. 1891, Nr. 32 (Ricinimmunität) u. Nr. 44 (Abrinimmunität). — Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **12**, 1892, p. 183 (Immunität durch Vererbung u. Säugung). — Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Jena 1897 u. Klin. Jb. Bd. **6**, 1897. — Fortschr. d. Med. Bd. **15**, 1897, p. 41 (Antitoxinwirkung). — D. m. W. Bd. **24**, 1898, p. 597 (Konstitution des Diphtheriegiftes). — B. kl. W. 1898, p. 273 (Tetanolysin). — Proced. of the Royal Soc. **66**, 1900, p. 424 (Immunität). — XIII Congrès internat. de méd., section de bactériol. 1900 (Toxine u. Antitoxine). — Therapie der Gegenwart [N. F.] Bd. **3**, 1901, p. 193. — Schlussbetrachtungen. Sep.-Abdr. aus Bd. 8 der Spez. Path. u. Ther. von H. Nothnagel. Wien 1901. — D. m. W. 1901, p. 865, 888 u. 913 (Schutzstoffe des Blutes). — Verh. d. Vereins f. inn. Med. vom 16. Dez. 1901 (Seitenkettentheorie u. ihre Gegner). — Leyden-Festschr. 1902 (Beziehung der Konstitution zur Wirkung). — B. kl. W. 1903, Nr. 35—37 u. 1904, Nr. 9 (Erwiderung gegen Arrhenius).

C. Fränkel & Brieger, D. m. W. 1890, Nr. 4—5. — Brieger & Cohn, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **15**, 1893, p. 439 u. Bd. **19**, 1895, p. 101. — Brieger, ebenda Bd. **21**, 1896, p. 259. — M. Nencki, Bakt. Cbl. Bd. **23**, 1898, p. 880. — Carrière, Ann. de l'Inst. Pasteur **13**, 1899, p. 435. — v. Dungern, M. m. W. 1900, Nr. 20 u. 28. — R. Kretz, Z. f. Heilk. Bd. **22**, 1901, H. 4. — M. Gruber, M. m. W. 1901, Nr. 46—49. — M. Neisser & Friedr. Wechsberg, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **36**, 1901, p. 299. — E. Bender, M. Bockhart & V. Gerlach, Mh. f. prakt. Dermat. Bd. **33**, 1901, p. 149. — F. B. Simon, Bakt. Cbl. Bd. **35**, 1903. — C. Oppenheimer, Bakteriengifte. Jena 1902 (aus Kolle-Wassermann, Handbuch; Uebersicht). — Fr. Wechsberg, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **39**, 1902, p. 171. — R. Kretz, Z. f. Heilk. Bd. **23**, 1902, H. 4. — A. Zinno, Bakt. Cbl. Orig. Bd. **31**, 1902, p. 42. — v. Dungern, Die Antikörper. Jena 1904. — Ludw. Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902 (mit erschöpfender Lit.). — L. Deutsch & C. Feistmantel, Die Impfstoffe u. Sera. Grundriss der ätiologischen Prophylaxe u. Ther. der Infektionskrhtn. Leipzig 1903 (mit Lit.). — P. Römer, Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie etc. Wien 1904 (mit vollständiger Lit.). — S. Arrhenius, B. kl. W. 1904, p. 216. — L. Rosenthal, D. m. W. 1904, Nr. 7 (Dysenterietoxin). — P. Domény, Z. f. Heilkunde **25**, 1904, H. 10, p. 315 (mit Tafeln). — Leonor Michaelis, Die Bindungsgesetze von Toxin u. Antitoxin. Berlin 1905.

7. Unter **Endotoxinen**, von Buchner Bakterioplasmine genannt, versteht man toxinartige Stoffwechselprodukte namentlich pathogener Bakterien, welche nicht an die Kulturflüssigkeit abgegeben werden,

sondern erst nach Abtötung der gewaschenen Spaltpilze in deren zerriebener Leibessubstanz nachweisbar sind. Der wichtigste Unterschied gegenüber den Ektotoxinen besteht darin, dass sie bei Einspritzung ins Blut keine eigentliche Antitoxinbildung, wohl aber die Bildung von baktericiden, agglutinierenden und präcipitierenden Antisubstanzen hervorrufen. Bei manchen Spaltpilzen lassen sich sowohl Ektotoxine als Endotoxine nachweisen, z. B. beim Tuberkelbacillus, bei Bacterium pyocyaneum und bei Staphylococcus pyogenes aureus. Bei andern kommt die schädliche Wirkung namentlich durch Endotoxine zu stande, so z. B. bei Bacillus lactis aerogenes, Bacillus enteritidis Gärtner, Bacterium coli commune etc. In dem Neutuberkulin wirken im wesentlichen Endotoxine.

Leider ohne Bilder zu liefern hat kürzlich Asch den Einfluss verschiedener Toxine und insonderheit Endotoxine auf die Niere von Hunden bei endoarterieller Einspritzung untersucht. Zur Verwendung kamen ausser den beiden Tuberkulinen und dem Diphtherietoxin die Endobezw. Ektotoxine von Bacillus lactis aerogenes, Bacterium coli commune, Bacillus enteritidis, Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Typhusbazillen, Pyocyaneus-, Cholera- und Tetanusbazillen. In allen Versuchen traten sehr schnell äusserst schwere Veränderungen der Niere ein, die teils nach Stunden oder Tagen den Tod herbeiführten, teils ein chronisches Nierenleiden bedingten. Die anatomischen Befunde waren von zweierlei Art. Teils waren es entzündliche, mit Kongestion beginnend und oft dabei stehen bleibend oder zur Entzündung der Glomeruli, der Gefässwandungen und des interstitiellen Bindegewebes führend. Teils waren es degenerative, welche die eigentlichen Drüsenelemente, die Epithelien der Harnkanälchen, in zweiter Linie die Glomeruli und ausnahmsweise auch die Gefässwandungen betrafen. Diese beiden Arten der Alteration treten in praxi in verschiedenen Fällen verschieden stark auf, ohne dass jedoch in der Regel die eine oder die andere vollkommen ausgeschlossen wäre. So stehen bei der akuten Diphtherieniere die Wucherungen der Gefässwände und des interstitiellen Gewebes im Vordergrunde, während die Entartung der Glomeruli und der Harnkanälchenepithelien nicht immer und auch dann nur schwach auftritt. Bei akutem Verlaufe der durch die Endotoxine von Bacillus enteritidis erzeugten Nierenläsionen sind Hyperämie und Blutextravasate fast die einzigen Veränderungen. An der Tuberkulinniere fällt vor allem die Schwellung und die fettige Degeneration der Harnkanälchen auf, wozu sehr oft eine Verdickung und amyloide Entartung der Gefässwände tritt. Die durch Streptokokkentoxine lädierte Niere zeichnet sich durch interstitielle Leukocyteninfiltration und Endoperiarteriitis aus, während die Stoffwechselprodukte der Staphylokokken in erster Linie eine Degeneration der Harnkanälchen hervorrufen. Auch die Choleraniere hat etwas Spezifisches an sich. Trotz trüber Schwellung, körniger oder fettiger Degeneration der Harnkanälchenepithelien bleiben deren Kerne erhalten; zudem erscheinen die Glomeruli und die Gefässe normal. Die Tetanustoxinniere dagegen zeigt die verschiedensten Alterationen nebeneinander: Kongestion der Glomeruli und Degeneration der Harnkanälchen; in zweiter Linie Infiltration des interstitiellen Bindegewebes.

Analoge Versuchsreihen, wie sie Asch für die Niere angestellt

hat, sind auch für die Leber dringendes Bedürfnis. Bei beiden Organen kann es sowohl zu entzündlichen Veränderungen als zu degenerativen Prozessen kommen. Letztere können sich als vakuolärer Zerfall der Epithelzellen, als trübe Schwellung, als Einlagerung von Fett, von Amyloid (vgl. Bd. I, S. 111) etc. gestalten. Unter den Mikroben, welche durch Ekto- und Endotoxine die Leber neben andern Organen schädigen können, möchte ich Bacterium vulgare s. Proteus vulgaris von Hauser nennen. Levy vermutet, dass Proteus auch das Sepsin liefert, da er ein dem Sepsin ähnliches Krankheitsbild hervorruft. Seine Toxine machen Nekrosen in der Leber und andern Organen sowie Erweichungsherde im Gehirn und multiple Thrombosen. Gerdes, welcher derartige Befunde in Uebereinstimmung mit Schmorl bei Eklampsie mehrfach gemacht hatte, züchtete aus den Organen dieser Kranken einen Eklampsiebacillus, welcher offenbar nichts anderes als Proteus war. Wenn im käuflichen Pepton von Brieger ein Giftstoff, Peptotoxin genannt, mehrfach gefunden wurde, so dürfte dies ebenfalls wohl ein Produkt der Infektion mit Proteus sein, denn steril gewonnenes Pepton ist von dieser Substanz frei.

Schon bei den Ektotoxinen wurde erwähnt, dass die primären anatomischen Veränderungen durch Toxine auch das Gehirn betreffen können. Als einen Mikroben, welcher durch Endo- und Ektotoxine in erster Linie das Gehirn schwer schädigt, nenne ich den eine wenn auch seltene Form der Fleisch- und Wurstvergiftung (Botulismus) bedingenden Bacillus botulinus von van Ermengem. Der genannte Autor entdeckte ihn als Ursache einer Fleischvergiftung in Ellezelles in Belgien. Hier befanden sich unzählige Sporen desselben in einem giftigen Schinken sowie in der Milz eines nach dem Genusse solchen Schinkens gestorbenen Mannes. Römer fand ihn auch einmal in giftigem Pökelfleisch und Kempner & Pollak im Schweinekot. Im System steht er dem Rauschbrandbacillus nahe, hat aber toxikologisch viel grössere Bedeutung, da er ein an Atropinvergiftung erinnerndes hochinteressantes Vergiftungsbild liefert, auf welches wir beim Atropin und bei der Fleischvergiftung zurückkommen werden. Gerade dieser alkaloidischen Wirkung wegen hätte ich dieses Gift am liebsten hinter Sepsin unter den echten Alkaloiden der Mikroben besprochen; vorläufig sind jedoch noch nicht die chemischen Unterlagen vorhanden, welche seine Einreihung an jener Stelle ermöglichen; es muss einstweilen noch als Toxin weiter geführt werden. Es liegen bereits anatomische Untersuchungen vor, welche sich auf mit dem Pilze vergiftete Tiere beziehen, sowie auf solche, welche nur das Toxin erhalten hatten. Beide zeigen eine gute Uebereinstimmung. R. Römer & L. Stein z. B. untersuchten das Gehirn eines durch Botulismustoxin vergifteten und dann auf der Höhe der Erkrankung geschlachteten Affen. Sie fanden anatomische Veränderungen im Okulomotoriuskerngebiet, besonders im unpaaren grosszelligen Mediankern, welcher von Bernheimer als Akkommodationscentrum angesprochen wird. Hier fand sich ausgesprochene herdförmige Degeneration. Die Ganglienzellen stachen nur sehr wenig von der Umgebung ab, waren sehr wenig färbbar und hatten unscharfe Konturen. Die Nisslschen Granula waren teilweise in eine staubartige Masse verwandelt, welche gleichmässig über die ganze Zelle ausgebreitet war. An anderen Zellen war die

Degeneration noch weiter fortgeschritten, die Zellkörper verkleinert, die Konturen eckig und zackig. Die Fortsätze fehlten beinahe überall. Viele Zellen waren in kleine Trümmer zerfallen, die ein graubräunliches degeneratives Pigment enthielten. Auch die Zellkerne waren hochgradig verändert; in vielen Zellen fehlten sie völlig. In den andern war zumeist nur noch das Kernkörperchen enthalten, welches frei in der Zelle lag und häufig wandständig war. Da, wo der Kern noch vorhanden war, fehlte die Granulierung und an ihrer Stelle fanden sich feinste staubförmige Einlagerungen. Neben den geschrumpften Zellen fanden sich auch solche mit stark geblähtem Zellleib. Das Zellinnere erschien wie bei den übrigen feinkörnig bestäubt. In den Seitenhauptkernen waren die Veränderungen geringer, ebenso in den paarigen kleinzelligen Mediankernen, welche nach Bernheimer die Centren für den Sphincter pupillae sind. Immerhin fanden sich vereinzelt Zellen, welche unscharfe Konturen aufwiesen und kernlos waren. Auf Grund dieser Befunde sind Römer & Stein in der Lage die beim Botulismus schon so oft an Menschen beobachtete Akkommodationsparese endlich sachgemäss erklären zu können. Sie beruht nach diesen Forschern auf einer „durch bestimmte Komponenten des Botulismustoxins hervorgerufenen Ganglienzellendegeneration im Okulomotoriuskerngebiete“.

Das Herz wird z. B. von den Toxinen des Proteus und des Diphtheriebacillus geschädigt, ja abgetötet und kann anatomisch sichtbare degenerative Veränderungen aufweisen; es kann bei Versuchen an Tieren und am überlebenden Herzen aber auch bereits zu einem Zeitpunkte zum Stillstand kommen, wo das Mikroskop noch keine Veränderungen aufweist.

Zum Schluss dieses Kapitels darf nicht unerwähnt bleiben, dass unsere Kenntnisse der Endotoxine doch noch sehr mangelhafte sind, und dass wir bei einigen erheblich giftigen Mikroben bis vor kurzem weder Ekto- noch Endotoxine haben nachweisen können, welche die Wirkung pharmakologisch zu erklären im stande wären. Dies gilt namentlich vom Milzbrandbacillus und Typhusbacillus. Erst in letzter Zeit haben Levy & Pfersdorff einerseits und Conradi andererseits unter Zuhilfenahme der Autolyse, d. h. durch Aufbewahren der mittels Toluol abgetöteten Kulturen im Brüteschrank aus Milzbrand- und Typhusbazillen toxische Stoffe erhalten. Auch Neisser & Shiga haben für verschiedene Mikroben diesen Weg mit Erfolg betreten. Ich muss es hier bei diesen Andeutungen bewenden lassen.

Lit. Hennings, Zur Statistik und Aetiologie der amyloiden Entartung. Diss. Berlin 1880. — Hauser, Ueber Fäulnisbakterien. Leipzig 1885. — Charrin, La maladie pyocyanique. Paris 1889. — C. H. Spronck, Compt. rend. **111**, 1889, p. 260 (Wirk. des Diphtheriegiftes auf die Niere). — C. v. Kahlden, Zieglers Beitr. Bd. **11**, 1892, p. 441 (Aetiol. u. Genese der akuten Nephritis). — A. Mafucci, Sull' azione tossica des prodotti del bacillo della tuberculosi. Roma 1892. — Wissmann, B. kl. W. 1892, Nr. 28, p. 703 (Wirk. toter Tuberkelbazillen und des Tuberkulins auf den tierischen Organismus). — Boutin, Étude critique, sur le tétanos et recherches exp. sur les lésions du foie et du rein dans cette affection. Thèse de Toulouse 1894. — Enriquez & Hallion, Semaine méd. 1894, p. 559 (Diphtherietoxin macht Granularatrophie der Niere und Herzhypertrophie). — van Ermengem, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **26**, p. 1. — Krawkow, Arch. de méd. exp. 1896, jan. — E. Levy, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1895, p. 342 u. Bd. **35**, p. 109 (Proteusgifte). — Hahn, M. m. W. 1897, Nr. 48. — G. Carrière, Arch. de méd. exp. **9**, 1897, p. 65

(Tuberkulinniere). — Claude, Essai sur les lésions du foie et des reins, déterminées par certaines toxines. Thèse de Paris 1897. — Marinesco, Presse méd. 1897, Nr. 8 — Kempner & Pollack, D. m. W. 1897, Nr. 32. — Gius. Ant. Petrone, Arch. de méd. exp. **10**, 1898, p. 682. — Mayerhof, Bakt. Cbl. Bd. **24**, 1898, p. 18 (Bacterium vulgare, mit Lit.). — Kelber, Baumgartens Arb. auf d. Gebiete der path. An. u. Bakt. Bd. **2**, 1899, p. 378 (Wirk. toter Tuberkelbazillen). — Alex. Maximow, Virch. Arch. Bd. **153**, 1899, p. 353 (experimentelle Amyloidleber). — Schepilewsky, Bakt. Cbl. Bd. **25**, 1899, p. 849 (experimentelles Amyloid). — Neisser & Levaditti, Internat. med. Kongress zu Paris 1900, Pathol. Section. — d'Arrigo, Bakt. Cbl. Bd. **28**, 1900, p. 225 (Toxinwirkung auf die Niere bei Lungentuberkulose). — Litten, B. kl. W. 1900, Nr. 51—52 (Nierenamyloid). — E. Bender, Bockhart & Gerlach, Mh. f. prakt. Dermat. Bd. **33**, 1901, p. 149. — Levy & Pfersdorff, D. m. W. 1902, Nr. 49. — Engelhardt, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **41**, 1902, p. 244 (histol. Veränderungen durch tote Tuberkelbazillen). — E. A. Homèn, Arb. aus dem path. Inst. zu Helsingfors (Jena 1902), Abt. 2, p. 1. — Osw. Streng, ebenda (Wirk. gewisser Bakterien u. ihrer Toxine auf die Niere). — M. Schroeder, Beitr. z. Kenntnis der Stoffwechselprodukte des Bacillus lactis aerogenes. Diss. Strassburg 1903. — R. Weber, Ueber die Gruppe des Bacillus Proteus vulg. Diss. Strassburg 1903. — G. Schmorl, Arch f. Gynäk. Bd. **65**, H. 2. — Conradi, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **31**, 1899, p. 287; D. m. W. 1903, Nr. 2. — v. Dungern, l. c. p. 17 (Brei von Centralnervensystem entgiftet Botulismustoxin). — Guillery, D. militärärztl. Z. 1902, H. 2 (Botulismustoxin wird durch Braten nicht vernichtet). — K. Ladendorf, Zur Kenntnis der sogen. Fleischvergiftungen. Diss. Rostock 1902. — P. Römer & L. Stein, v. Graefes Arch. f. Ophth. Bd. **58**, 1904, p. 291. — Carl Ritzke, Die Erkrankungen der Augen bei Wurstvergiftung. Diss. Leipzig 1904 (mit Lit.). — P. Asch, Ueber den Einfluss der bakteriellen Stoffwechselprodukte auf die Niere. Strassburg 1904 (mit Lit.).

8. Unter **Oxydasen** versteht man eine Gruppe von Stoffwechselprodukten höherer und niederer Organismen und daher auch der in Rede stehenden Mikroben, welche teils Peroxyde bilden, teils Oxydationen direkt ausführen. Uns hier interessierende lokal schädigende Gifte werden meines Wissens nur von denjenigen gebildet, welche Oxalsäure bilden. Da ich über diese Säure schon S. 69 ausführlich gesprochen habe, so erwähne ich beispielsweise nur, dass nach Zopf gewisse Essigsäurebakterien, wie Bacterium aceti Em. Chr. Hansen, Bacterium acetigenum Henneberg, Bacterium acetosum Henneberg, Bacterium ascendens Henneberg, Bacterium Kützingianum Hansen, Bacterium Pasteurianum Hansen und Bacterium xylinum J. Brown, die gelegentlich in unseren Magen mit Essig eingeführt werden, Oxalsäure bilden können.

Lit. W. Zopf, Ber. d. D. Bot. Ges. Bd. **18**, 1900, H. 1 (mit Abb.).

9. Unter **Reduktasen** versteht man eine Gruppe mikrobischer Stoffwechselprodukte, welche aus an sich ungiftigen normalen Bestandteilen unseres Organismus giftig wirkende Reduktionsprodukte bilden können. Diese können dann ihrerseits zu groben anatomischen Veränderungen führen. Hierher gehört die Entstehung des (schon S. 28 besprochenen) Schwefelwasserstoffs aus Eiweisssubstanzen und aus Sulfaten, hierher die Entstehung von Nitriten (vergl. S. 39) aus Nitraten. Ob auch irgend welche normalen Phosphorverbindungen unseres Körpers in giftige Reduktionsprodukte durch Mikroben unter Umständen umgewandelt werden können, ist zur Zeit noch unbewiesen.

Lit. Siehe bei Lehmann & Neumann, Atlas u. Grundriss der Bakt. (München 1904), p. 71.

12. Enzyme aus nicht mikrobischen Pflanzen und aus Tieren.

Obwohl wir hier eigentlich nur von Pflanzen reden, können wir doch die Enzyme der höheren Tiere gleich mit berücksichtigen, da prinzipielle Unterschiede zwischen beiden Klassen von Enzymen nicht existieren. Die hier in Frage kommenden, auch wohl als ungeformte Fermente bezeichneten Stoffe lassen sich in viele Gruppen zerlegen, von denen die nachstehenden fünf die bekanntesten sind.

Erste Gruppe: invertierende Fermente. Fast immer denkt man dabei zunächst an das Invertin der Hefe.

Zweite Gruppe: diastatische Fermente. Hierher gehören das Ptyalin des Speichels, das Amylopsin des Pankreassaftes, die Diastase der Gerste etc. Nahe verwandt damit ist ein Enzym, welches statt Amylum Inulin verzuckert, aber in unserem Körper sich nicht findet.

Dritte Gruppe: Glykosidspaltende Enzyme. Hierher gehören das Emulsin, das Myrosin, die Gaultherase, die Rhamnase. Das Emulsin, welches Liebig & Wöhler in den Mandeln entdeckten, ist schon S. 116 besprochen worden. Ein analog wirkendes Enzym, welches z. T. vielleicht sogar mit dem Emulsin identisch ist, findet sich in vielen höheren Pflanzen sowie in Schimmelpilzen und Spaltpilzen. Das Myrosin wurde S. 535 besprochen. Es findet sich ausser im Samen des schwarzen Senfs und des Sareptasenfs noch in vielen S. 536—538 bereits aufgezählten Pflanzen. Das Enzym Gaultherase hat seinen Namen davon, dass es das Glykosid Gaultherin der Gaultheria procumbens L. und anderer Pflanzen in Glukose und Methylsalicylat spaltet. Ich habe darüber bereits S. 140 gesprochen. Da es auch in Betula lenta L. vorkommt, wird es auch Betulase genannt. Auch im Fichtenspargel, Monotropa Hypopitys L. (Pirolaceae) ist es nachgewiesen worden. Ueber das Vorkommen von glykosidspaltenden Enzymen im Körper der Säugetiere und des Menschen gehen die Ansichten der Autoren auseinander. Nach Sjollema ist, wie schon S. 536 erwähnt wurde, selbst innerliche Darreichung von Sinigrin bei Kaninchen ohne Wirkung, was für Fehlen eines spaltenden Fermentes sogar im Darmkanal sprechen würde, während Amygdalin im Darmkanal von Pflanzenfressern durch die hier reichlich vorhandenen geformten Fermente zersetzt wird, im Darmkanal des Hundes, der viel kürzer und bakterienärmer ist, nach Grisson aber nicht, und bei intravenöser Injektion auch nicht. Bei Einspritzung kleiner Mengen Sinigrin ins Blut sah ich ebenfalls bei verschiedenen Tieren keine Senfölvergiftung eintreten. Ich möchte daraus schliessen, dass beide Glykoside vom Blute aus so rasch in den Harn ausgeschieden werden, dass eine Zersetzung nicht eintritt, selbst wenn die Leber glykosidspaltende Enzyme enthält. — Ueber glykolytische Enzyme, welche Hexosen erst in Milchsäure und dann in Kohlensäure und Alkohol zerlegen, wird später noch die Rede sein.

Vierte Gruppe: Fettspaltende Enzyme, auch Lipasen genannt. Von animalischen Lipasen nenne ich die Magenlipase von Volhard und das Steapsin des Pankreas; von vegetabilischen hat die Ricinussamenlipase neuerdings bei den Seifenfabrikanten

zur Verseifung der Fette in grossem Massstabe Anwendung gefunden. Leider konnte diese Ricinuslipase vom Ricin noch nicht getrennt erhalten werden, woher die Handhabung derselben bis jetzt in Seifenfabrikaten nicht unbedenklich ist. Mit den Lipasen sind die esterspaltenden Enzyme nahe verwandt oder identisch, welche Stoffe wie z. B. Tannigen und Salol zerlegen und dadurch erst wirksam machen. Solche finden sich nicht nur im Pankreassafte, sondern auch in innern Organen, z. B. in der Leber, wie ich für Salol schon 1887 mit Willenz (vergl. S. 138—140) nachgewiesen habe. Dass auch Säureamide und Säureimide durch dieselben oder analoge Enzyme, z. B. der Leber gespalten werden können, zeigte Gonnermann in Rostock, denn es gelang ihm mittels Leber bei sterilem Arbeiten folgende Stoffe zu zerlegen: Formamid, Acetamid, Succinamid, Benzamid, Salicylamid, Formanilid, Benzanilid, Succinimid, Succinaminsäure, Dibenzamid, Disalicylamid und Phtalimid.

Fünfte Gruppe: Labfermente, welche Milch auch bei nicht saurer Reaktion zur Gerinnung bringen. Hierher gehören das Chymosin der Magenschleimhaut und das des Papayasaftes.

Sechste Gruppe: Oxydasen und Peroxydasen, welche analog den S. 642 erwähnten Oxydasen der Mikroben wirken.

Siebente Gruppe: Autolytische Enzyme. Siehe über diese S. 645.

Die Darstellung der Enzyme aller dieser Gruppen in chemisch reinem Zustande ist eine noch ungelöste Aufgabe und darum kann man sich über die Wirkung derselben auch noch keine ganz klaren Vorstellungen machen. Das was man als Invertin, Diastase, Emulsin, Pepsin etc. kauft oder sich selbst darstellt, enthält meist noch Eiweisssubstanzen, welche nicht ohne Wirkung sind. So erklärt es sich, dass Hildebrandt schon früher und kürzlich von neuem für die Giftigkeit dieser Stoffe eingetreten ist, während Fermi sie ungiftig fand. Auch Kionka hat sich im Sinne von Hildebrandt ausgesprochen, ist jedoch ebenfalls von Fermi angegriffen worden. Unter den vielen von Fermi gegen die genannten vorgebrachten Einwänden verdient der eine, dass es zahlreiche Mikroben giebt, deren Reinkulturen trotz bedeutendem Gehalt an proteolytischen, diastatischen und anderen Enzymen ungiftig sind, unbedingt Beachtung. Er zwingt uns zuzugeben, dass einzelne Enzyme in nicht zu grossen Dosen ungiftig sind. Deswegen können aber andere sehr wohl Giftwirkungen im Organismus ausüben. Nach den obigen zwei Autoren sollen gewisse Enzyme Fieber, Abmagerung und multiple Blutaustritte verursachen. Die fiebererregende Wirkung, welche mit der der S. 635 erwähnten pyrogenen Bakterienstoffe identisch zu sein scheint, tritt nach Krehl selbst dann auf, wenn die Lösungen der Enzyme vor der Einspritzung gekocht, also ihrer spezifischen Fermentwirkung beraubt werden. Bei Vögeln kommt es statt zu Fieber zu Temperaturerniedrigung. Bei Einspritzung von Enzymen, welche in alkalischer Lösung Eiweiss anzuverdauen im stande sind, unter die Haut, wie Trypsin und Papain, sollte man glauben, dass die benachbarten Gewebe durch Anverdauen abgetötet und proteolytisch gelöst werden würden; nach Fermi ist dies jedoch bei lebenden Zellen nicht der Fall. Ich habe mit meinem Schüler Windmüller diese Frage für das Papain zu lösen gesucht und gefunden, dass es in Mengen von

0,19 g pro kg Hund bei intravenöser Einspritzung nach mehreren Tagen tödlich wirkt. Die Sektionsergebnisse zwangen uns zu dem Schlusse, dass das Enzym die Gefässwandungen anverdaut und dadurch Blutaustritte und Albuminurie, bei grösseren Dosen auch Nekrosen z. B. in der Leber veranlasst. Es ist nicht unmöglich, dass die letale Wirkung durch analoge Schädigung lebenswichtiger Stellen des Gehirns zu stande kommt. — Biologisch sehr interessant ist, dass im Organismus gegen einige dieser Enzyme Antifermente gebildet werden, so z. B. gegen Lab ein Antilab. — Die als siebente Gruppe aufgeführten autolytischen Enzyme liessen sich bisher chemisch noch viel weniger darstellen als die der ersten Gruppe. Sie wurden von Salkowski entdeckt und von Jacoby weiter untersucht und von ihm auf Hofmeisters Vorschlag mit dem Namen Autolyse-Enzyme benannt. Von peptonisierenden unterscheiden sie sich dadurch, dass sie kein Pepton sondern Ammoniak bilden. Dieses kann natürlich giftig wirken (vergl. S. 218—226). Sie treten in bei Krankheiten absterbenden Geweben und daher in allen Organen nach dem Tode auf und bedingen eine Erweichung ja Verflüssigung derselben. Pharmakologisch interessant ist das Auftreten von autolytischen Prozessen unter dem Einflusse gewisser Gifte namentlich des Chloroforms (Salkowski), des Phosphors (Jacoby) und der ihm ähnlich wirkenden organischen Substanzen (Pulegon, Thujon, Amanita phalloides, Iktrogen). Ich habe über diese Wirkung des Phosphors bereits S. 288 gesprochen. Dass solche autolytische, schon bei Lebzeiten vor sich gehende Prozesse die schwersten anatomischen Veränderungen nach sich ziehen können, ist selbstverständlich. Es spricht vieles dafür, dass alle sogen. Protoplasmagifte in ihren zellvernichtenden Wirkungen sekundär durch die autolytischen Enzyme der in ihrer Vitalität geschwächten oder ganz abgetöteten Zellen unterstützt werden.

Lit. Da die Zahl der Arbeiten nach vielen Hunderten zählt, muss ich mich damit begnügen zunächst zwei Sammelwerke anzuführen, die zur Weiterorientierung vortrefflich geeignet sind, um sodann nur einige uns hier besonders angehende Arbeiten herauszugreifen. — Jean Effront, Die Diastasen (d. h. Enzyme) und ihre Rolle in der Praxis, verdeutscht von Max Bücheler. 2 Bde. Leipzig und Wien 1900—1902. — Carl Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. II. Aufl. Leipzig 1904. — Rossbach, Z. f. kl. M. Bd. **6**, 1883, p. 527. — Herm. Hildebrandt, Zur Kenntnis der hydrolytischen Fermente. Diss. Breslau 1890; Virch. Arch. Bd. **121**, 1890, p. 1 und Bd. **131**, 1893, p. 5. — Th. Geissler, ebenda Bd. **125**, 1891, p. 601. — E. Salkowski, Z. f. kl. M. Bd. **17**, 1891, Suppl., p. 77 (Autodigestion der Leber u. Muskeln). — Spatzier, Jb. f. wiss. Bot. **25**, 1893, H. 1 (Vorkommen des Myrosins bei Resedaceen, Koniferen, Violaceen, Tropaeolaceen). — Fermi, Arch. f. Hyg. Bd. **12**, 1890, p. 238, Bd. **14**, 1892 u. Bd. **16**, 1894, p. 385. Phys. Cbl. 1895; D. m. W. 1896, Nr. 51, p. 819; Archivio di Biologia **40**, 1897. — Krehl, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 238. — Kionka, D. m. W. 1896, Nr. 38, p. 612 u. 819. — Morgenroth, Bakt. Cbl. Bd. **26**, 1899 u. Bd. **27**, 1900 (Antilab). — Petry, Z. f. physiol. Ch. Bd. **27**, 1899 (Autolyse bei malignen Tumoren). — Mart. Jacoby, Z. f. physiol. Ch. Bd. **30**, 1900 (Autolyse). — E. Salkowski, ebenda, Bd. **31**, 1900, p. 305 (Invertin). — Carl Oppenheimer, Biol. Cbl. Bd. **20**, 1900, Nr. 6 u. M. m. W. 1901, Nr. 16 (Theorie der Fermentprozesse). — Gg. Bredig, Anorganische Fermente. Darstellung kolloidaler Metalle auf elektrischem Wege und Untersuchung ihrer katalytischen Eigenschaften. Berlin 1901. — Derselbe, Naturwiss. Rundschau Jg. **15**, 1900, Nr. 11 (Platin als Ferment). — Alb. Dietrich, Beruht die bakterienvernichtende Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte nach den von Emmerich & Löw dafür angeführten Beweisen auf proteolytischen Enzymen? Tübinger Habilitationsschrift. Braunschweig (ohne Jahreszahl). — Hedin & Rowland, Z. f. physiol. Ch. Bd. **32**, 1901

(Autolyse der Milz). — Mart. Jacoby, ebenda Bd. **33**, p. 1901, p. 126 (Autolyse der Lunge). — Derselbe, ebenda, Bd. **33**, 1901, p. 128 (Aldehydasen). — M. Nencki & N. Sieber, ebenda Bd. **32**, 1901, p. 291 (chem. Zusammensetzung der Enzyme). — Franz Volhard, Ueber das fettspaltende Ferment des Magens. Giessener Habilitationsschrift. Berlin 1901. — Derselbe, Z. f. kl. M. Bd. **42**, 1901, H. 5—6 (über dasselbe). — Gg. Barth, Z. f. angew. Ch. Jg. 1901, H. 15 (Diastasepräparate). — Mochizuki, Hofmeisters Beitr. Bd. **1**, 1901, p. 44 (Autolyse). — Hans Windmüller, Ueber Papain. Diss. Rostock 1902. — E. Salkowski, Ther. d. Gegenw. 1902, April (Autolyse). — Wald. Stade, Hofmeisters Beiträge Bd. **3**, 1902, p. 291 (Magenlipase). — M. Gonnermann, Pflüg. Arch. Bd. **89**, 1902, p. 493 u. Bd. **95**, 1903, p. 278 (hier auch die frühere Lit. über Amidspaltung). — Derselbe, ebenda Bd. **82**, 1900, p. 289 und Ber. d. D. Bot. Ges. Bd. **21**, 1903, H. 2 (im Rübensaft wird Homogentisinsäure durch eine Tyrosinase aus Tyrosin gebildet und giebt zu Saftverfärbung Anlass; dieses Tyrosin entsteht durch fermentative Spaltung des Rübeneiweisses). — Ad. Loeb, Bakt. Cbl. Bd. **32**, 1902, Nr. 6 (Lab aus Bakterien). — A. Dietrich & C. Hegler, Arb. d. path. Inst. zu Tübingen Bd. **4**, 1903, H. 3 (Autolyse aseptisch aufgehobener Organe). — C. Hart, M. m. W. 1904, Nr. 2 (multiple Fettgewebsnekrose beruht auf Pankreassaft). — H. Hildebrandt, Habilitationsschrift, Halle 1905; Apoth.-Ztg. 1905, Nr. 17 (Myrosin macht chron. Verg.). — M. Winckel, Z. f. Unters. der Nahrungsm. 1905, p. 90 (Ranzigwerden der Fette). — C. Hartwich & A. Villemin, Ap.-Ztg. **20**, 1905, p. 162, 175, 188 u. 199 (zum Nachw. des Myrosins auch in Schnitten der Pflanzen ist Millons Reagens sehr brauchbar; Sinigrin bleibt damit farblos).

C. Künstlich hergestellte, bisher unerwähnt gebliebene organische Stoffe mit reizender Wirkung.

Die Zahl der Stoffe, welche hier angeführt werden könnte, ist naturgemäss eine sehr grosse. Zunächst fallen jedoch alle diejenigen fort, welche unter den Blutgiften, Nervengiften oder Herzgiften besser untergebracht werden können. Von den übrig bleibenden, möchte ich wenigstens die folgenden Gruppen hier berücksichtigen.

I. Giftige Eiweisspräparate und verwandte Substanzen.

Alle in unserem Organismus, ja genauer gesagt, in unserem Blute nicht vorhandenen Eiweisssubstanzen, wie z. B. Hühnereiweiss, ja selbst artfremdes Serumeiweiss, wirken bei direkter Einführung in den Kreislauf nicht indifferent, werden aber bei Einfuhr langsam steigender Dosen schliesslich in erheblichen Mengen ertragen, weil sich im Blute steigende Mengen von Antisubstanzen bilden, welche die Eindringlinge dadurch unschädlich machen, dass sie sie niederschlagen. Man nennt diese Antisubstanzen daher Präcipitine. Mit dem Blutserum eines in dieser Weise gegen Pferdefleischserum immunisierten Tieres kann man Pferdefleischpresssaft leicht nachweisen, und mit dem Serum eines gegen Menschenblutserum und eines anderen gegen Rinderserum immunisierten Kaninchens gelingt der Nachweis und die Unterscheidung eingetrockneten Menschenblutes gegenüber Rinderblut. In der forensischen Medizin haben diese Methoden zum Nachweis von Pferdefleisch in der Wurst und zur Unterscheidung von Menschenblutflecken von Tier-

blutflecken hohe Bedeutung erlangt. Für die Toxikologie sind sie jedoch nur von theoretischem Interesse. Bei nicht immunisierten Kaninchen wirken bei direkter Veneninjektion von fremdem Serum pro kg Tier folgende Dosen letal: vom Serum des Kalbes 7 ccm, von dem des Rindes 8 ccm, der Katze 9 ccm, des Hundes 11 ccm, des Hammels 20 ccm, des Schweines 35 ccm und des Pferdes 44 ccm. Die Erscheinungen, welche selbst nach kleineren Serumdosen dieser Tiere bei Kaninchen eintreten, sind Albuminurie, ja Anurie, Beschleunigung der Atmung und des Pulses, Mattigkeit, Fieber. Bei letalen Dosen treten auch Krämpfe auf. Im Reagensglas wirken fremde Serumarten auf rote Blutkörperchen hämolytisch. Bei der Transfusion artfremden Blutes muss es daher zu schweren Störungen kommen. Subkutaninjektion artfremden Serums oder Heilserums macht bei einzelnen Menschen Quaddelausschläge. Hühnereiweiss macht nach intravenöser Einspritzung bei Kaninchen und Hunden schon in recht kleinen Mengen Albuminurie und Anurie (Berzelius, Cl. Bernard, Stokvis, J. C. Lehmann, Sosath). Subkutan werden kleine Mengen Hühnereiweiss und Serum reaktionslos vertragen und sind auch bei Menschen oft genug schon eingespritzt worden. Innerlich sind beide auch in grösseren Mengen ungiftig, da sie vor der Resorption durch Pepsin, Trypsin etc. denaturiert und zerlegt werden. Von den Pflanzenkaseinarten wirkt das aus dem Kleber des Weizens gewonnene Aleuronat (vergl. S. 3) bei Einspritzung in die Bauchhöhle nach Buchner leukotaktisch, d. h. es vermag steriles, sehr leukocytenreiches Exsudat hervorzurufen. Ein analog wirkendes Präparat erhält man, wenn man Leguminoseneiweiss, das als Caseinum vegetabile in den Handel kommt, mit 5—10%oiger Kalilauge digeriert und das Filtrat mit Salzsäure fällt. Der Niederschlag wird unter Zusatz einer Spur von Natronlauge gelöst eingespritzt. Sonstige Giftwirkungen üben diese Pflanzeneiweisse nicht aus, und innerlich verabfolgt sind sie natürlich Nahrungsmittel.

Albumosen wirken bei direkter Einspritzung ins Blut bei Hunden blutdruckerniedrigend und vermindern die Gerinnbarkeit des Blutes. Gleichzeitig können sie Fieber verursachen. Sie erscheinen im Harn wenigstens teilweis wieder. Deuteralbumosen wirken stärker als Protalbumosen und Atmidalbumosen, aber schwächer als Peptone. Dass das sich manchmal in den Handelspeptonen findende Peptotoxin kein normales Verdauungsprodukt, sondern auf Konto der ungewollten Mitwirkung von Mikroben zu setzen ist, wird jetzt allseitig zugegeben. Durch Beimischung eines solchen Giftes erklärt es sich wohl auch, dass das als Fleischsäure bezeichnete Antipepton von Siegfried bei Versuchen Krehls auf Kaninchen „zuweilen“ stark wirkte. Innerlich wirken grössere Mengen hydrierter Eiweisspräparate schleimhautreizend und erregen dadurch Durchfall, ja Magendarmentzündung.

Man weiss längst, dass ausgedehnte Hautverbrennungen zu Geschwürbildung im Magendarmkanal Anlass geben, ja tödlich wirken können. Die vielen darüber aufgestellten Theorien nehmen teils physikalisch-mechanische Störungen als Todesursache an, teils behaupten sie, dass gewisse Giftstoffe sich unter dem Einfluss der Verbrennung bilden sollen, wie Blausäure, Kohlenoxyd, Fibrinferment, Ptomaine (z. B. Lustgartens muskarinartiges Schorfgift), Ammoniak etc. Weidenfeld

hat an Meerschweinchen gekochte Hautstückchen eingeführt und fand, dass diese toxisch, ja letal wirkende Stoffe in Lösung gehen lassen. Diese in Lösung gehenden Stoffe müssten doch wohl Umwandlungsprodukte von Eiweissstoffen der Haut sein. In einer sehr eingehenden Arbeit schreibt Stockis dem primären und sekundären Shock bei der Verbrennung die Hauptwirkung zu, weist aber auch nach, dass das Blut tiefgreifend alteriert ist, obwohl er eigentliche Ptomaine nicht finden konnte. Nach abnormen und vielleicht giftigen Eiweisssubstanzen zu suchen, fehlte es ihm wohl an einer geeigneten Methodik.

Die zu den Protaminen gehörigen, zumeist von Kossel und seinen Schülern zuerst dargestellten Substanzen, wie Salmin, Sturin, Clupein, Scombrin, Cyclopterin, Accipenserin und Cyprinin (α und β) machen starke Blutdruckerniedrigung, Atemstörung, Blutüberfülle der Unterleibsorgane, Leukopenie des Blutes, verminderte Gerinnbarkeit desselben, Herzschwäche etc. Berichte über Sektionen nach Protaminvergiftungen liegen nicht vor. Auch das Tuberculosamin von Ruppel, welches sich als Salz der Nukleinsäure in Tuberkelbazillen findet, gehört in diese Gruppe und dürfte sicher mit zu den von der Tuberkulose gesetzten Veränderungen beitragen. Wie aus den gewöhnlichen Eiweissstoffen durch Hydrolyse Peptone entstehen, so bilden sich aus den Protaminen unter gleichen Umständen die Protone. Sie wirken weniger giftig als die Protamine. Eine Verbindung der Protamine mit Eiweissen sind die Histone von Kossel & Lilienfeld. Sie wirken den Protaminen analog. Bei Versuchen von Krehl und Matthes trat beim Meerschweinchen nach Histon Nephritis ein. Nukleohiston wirkte auf tuberkulöse Tiere tuberkulinartig reizend und Hämorrhagien veranlassend. Zu den Histonen gehören das Histon aus den Kernen der Thymusleukocyten, das Histon aus den roten Blutkörperchen der Gans und wohl aller Vögel, das Globin aus dem Hämoglobin, die Fischhodenhistone, wie Scombron, Gadushiston, Lotahiston, das Arbacin aus Seeigelsperma, das Parahiston der Thymusdrüse. Welche dieser Substanzen bei Krankheiten oder Vergiftungen eine Rolle spielen können, kann zur Zeit noch nicht sicher gesagt werden.

Lit. J. C. Lehmann, Virch. Arch. Bd. **30**, 1864, p. 593 (Wirk. von Hühnereiweiss). — Sosath, Ueber künstliche Albuminurie. Diss. Würzburg 1880. — Silbermann, Virch. Arch. Bd. **119**, 1890 (Wirk. der Verbrennung). — Lustgarten, W. kl. W. 1891, Nr. 29, p. 528 (über dasselbe). — Haidenhain, Pflüg. Arch. Bd. **49**, 1891, p. 254 (Peptonwirkung). — H. Buchner, M. m. W. 1894, Nr. 30, 37 u. 38 (Aleuronat macht intraabdominell sterile Eiterung). — Lilienfeld, Z. f. physiol. Ch. Bd. **18**, 1895, p. 473 (Histone). — L. Krehl, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 243 (Wirk. hydrierter Eiweisse auf die Temp.). — L. Krehl & M. Matthes, ebenda Bd. **36**, 1895, p. 437 (über dasselbe). — M. Matthes, D. Arch. f. kl. M. Bd. **54** (über dasselbe). — Siegert, Virch Arch. Bd. **146**, 1896, p. 331 (Serumwirkung). — O. Weiss, Pflüg. Arch. Bd. **65**, 1897 p. 215 (über dasselbe, mit Lit.). — Roncagliolo, Ther. Mh. 1897, p. 108 (Peptoninj. bei Menschen). — A. Kossel, Z. f. physiol. Ch. Bd. **25**, 1898, p. 174 (Protone). — W. H. Thompson, ebenda Bd. **29**, 1900, p. 1 (Wirk. der Protamine). — A. Kossel, Bullet. de la soc. chim. de Paris [3], **29**, Sonderheft (über Protamine). — St. Weidenfeld, W. m. W. 1903, Nr. 10, p. 469 (Wirk. gekochter Haut). — Eugène Stockis, Arch. internat. de Pharmacod. **11**, 1903, p. 201 (Verbrennung). — A. Kossel, B. kl. W. 1904, Nr. 41, p. 1066 (Protamine).

II. Künstlich hergestellte reizende organische Farbstoffe.

Ich teile dieselben den praktischen Bedürfnissen der Aerzte entsprechend hier nicht nach chemischen Gruppen ein. Uebrigens kommen nicht allzuviele Gruppen in Betracht. So sagt z. B. George Meyer in einer kürzlich gegebenen Zusammenstellung: „Nur sehr wenige der organischen Farbstoffe sind giftig." Wir wollen die jetzt im Vordergrund des allgemeinen Interesses stehenden fluorescierenden zum Schluss in einem besonderen Abschnitt besprechen, nachdem wir vorher alle übrigen erledigt haben.

1. Arzneilich benutzte reizende organische Farbstoffe.

1. Ein seit uralten Zeiten arzneilich und technisch benutzter, jetzt auf synthetischem Wege darstellbarer organischer Farbstoff ist der Indigo, Indicum, auch Indigblau genannt. Er findet sich glykosidisch gebunden in Form des giftigen sogen. Pflanzenindikans in den ostindischen Leguminosen Indigofera Anil L., Indigofera tinctoria L. und in anderen Arten, aus denen allen er zu Handelszwecken dort seit Alters gewonnen wird. Von einheimischen bezw. bei uns kultivierbaren Pflanzen liefern der Waid, Isatis tinctoria L. (Cruciferae) und der Färberknöterich, Polygonum tinctorium Ait. (Polygonaceae) ebenfalls ein solches Glykosid. Dieses lässt sich durch Erhitzen mit verdünnten Mineralsäuren in Indigblau, Zucker, Fettsäuren, humusartige Produkte etc. zerlegen. In den Gärungskufen der Indigofaktoreien besorgt ein dort massenhaft vorkommender Bacillus die Spaltung. Er steht dem Pneumoniebacillus und dem Rhinosklerombacillus sehr nahe und kann daher auch durch Reinkulturen dieser beiden dabei vertreten werden. Beim Zerfall des Eiweissmoleküls im Organismus des Menschen und der höheren Tiere unter noch zu besprechenden Umständen entsteht Indol, welches zu Indoxylschwefelsäure oxydiert als deren Kaliumsalz im Harn erscheint und als animalisches Indikan von dem oben genannten vegetabilischen durchaus unterschieden werden muss. Milde Oxydation führt das farblose Harnindikan in Indigo über:

$$\underset{\text{indoxylschwefelsaures Kalium d. h. Harnindikan}}{2\,C_8H_6NKSO_4} + O_2 = \underset{\text{Indigo d. h. Indigblau}}{C_{16}H_{10}N_2O_2} + \underset{\text{saures Kaliumsulfat.}}{2\,KHSO_4}$$

Unter seltenen Umständen geht schon in den Harnwegen des Patienten die Indigobildung, höchstwahrscheinlich durch eine besondere Bakterie vor sich, und dann kann blauer Harn entleert werden (echte Indigurie). Virchow, Beneke, Litten haben solche Fälle beschrieben. Ja in einem von Ord und in einem von Hofmeister beschriebenen Falle kam es sogar zur Bildung von Nierensteinen aus Indigo, von denen der von Ord beschriebene markstückgross war. Da die Hauptquelle des Harnindikans die Darmbakterien sind, wird es verständlich, dass bei innerer Einklemmung und bei Koprostase die Indikanmenge des Harns steigt. Ebenso steigt sie, wenn indolbildende Bakterien irgend wo sonst im Körper reichlich vorhanden

sind. Lehmann & Neumann fanden unter 60 Bakterienarten, die sie auf ihre chemischen Leistungen hin prüften, 23 Indolbildner. Die hauptsächlichsten davon sind die Bakterien der Koligruppe im weitesten Umfange, ferner die des Rotzes, die der Diphtherie, der Proteus und die meisten Vibrionen. Es giebt aber noch eine dritte Ursache der reichlichen Indikanbildung beim Menschen, welche im Gegensatz zu den beiden ersten mit Mikroben nichts zu thun haben scheint. Es ist nämlich klinisch von Senator und anderen festgestellt worden, dass bei allen chronischen Konsumptions- und Inanitionszuständen, namentlich bei Magenkrebs, Magengeschwür, bei multiplen Lymphomen, bei Granularatrophie der Niere, Addisonscher Krankheit etc. der Indikangehalt des Harns erheblich vermehrt ist. Eine künstliche Vermehrung des im Harn in irgend einer Form zur Ausscheidung kommenden Indigos dürfte vermutlich eintreten, wenn Indigo in grösseren Dosen arzneilich gereicht wird, was namentlich früher bei recht verschiedenen Krankheiten sehr üblich war. Noch in der neuen Auflage der Eulenburgschen Realencyklopädie wird Indigo in recht grossen Dosen (3mal täglich 1 Theelöffel) gegen Amenorrhöe empfohlen. Es ist möglich, dass ein Teil davon zu Indigweiss $C_{16}H_{12}N_2O_2$ reduziert und in dieser Form resorbiert wird, da dieses im Gegensatz zum Indigblau wasserlöslich ist. Zu wiederholten Malen ist festgestellt worden, dass solche grossen Dosen Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfall und Nierenschmerzen gemacht haben. Man ersieht schon daraus, dass das Mittel lokal reizend wirkt. Dies geht auch aus Versuchen von Leber hervor, der nach Einführung einer Spur von Indigopulver in die vordere Augenkammer heftige eitrige Entzündung der Kammer entstehen sah. Das Indol wurde von Hunden subkutan nach Versuchen von Jaffé einerseits und von Baumann & Brieger andererseits gut vertragen; an Fröschen macht es vorübergehende Lähmungen bei gesteigerter Reflexerregbarkeit. Das als Skatol bezeichnete Methylindol des Kotes ist noch weit ungiftiger als das Indol selbst. Ueber das von den Physiologen (Heidenhain etc.) zum Studium der Nierensekretion vielfach benutzte sogen. Indigkarmin d. h. das Natriumsalz der Indigblaudisulfonsäure ist hier nur zu sagen, dass es ungiftig ist. Als Anhang an den Indigo sei noch die Orthonitrophenylpropiolsäure erwähnt, deren Alkalisalze beim Erwärmen mit alkalischen Reduktionsmitteln nach Baeyer in Indigo übergehen. Es war daher zu vermuten, dass sie auch im Organismus der Warmblüter sich so verhalten würden. Diese Vermutung konnte G. Hoppe-Seyler bei Versuchen an Hunden und Kaninchen bestätigen. Im Harn dieser Tiere fand sich die eingeführte Substanz als Indoxylschwefelsäure und Indoxylglukuronsäure vor. Bei Hunden fand sich daneben im Harn auch noch reichlich Traubenzucker und Eiweiss vor und die Tiere starben an Nephritis parenchymatosa unter Lähmungserscheinungen. Bei der Sektion fand sich die Leber sehr blutreich. Kaninchen fand Hoppe-Seyler viel unempfindlicher. Ehrlich, der gerade an dieser Tierart experimentierte, sah sie nach Mengen von 1,25 g subkutan binnen wenigen Minuten sterben. Wurde diese Menge refracta dosi eingespritzt, so erfolgte der Tod erst nach 24—36 Stunden. Da die Substanz eine Nitroverbindung ist, so erwartete Ehrlich tiefgreifende Blutalterationen und fand solche in der Tat auch bei der Sektion vor.

Das Stroma der roten Blutkörperchen zeigte Netzform und war mittels Methylenblau färbbar geworden. Viele rote Blutkörperchen hatten ihren Farbstoff völlig abgegeben und waren nur noch Schatten. Die Intima der Gefässe war alteriert und hatte zu Fibrinansatz Anlass gegeben. Die Leber war parenchymatös verändert. In mehreren Organen waren Thrombosen und Blutaustritte nachweisbar. Natürlich darf man diese schweren Veränderungen nicht auf Konto des gebildeten Indigos, sondern man muss sie auf das seiner Bildung vorhergehende Stadium beziehen.

Lit. Virchow, Verhandl. d. Würzburger physik.-med. Ges. Bd. 2, p. 303. — Jaffé, Med. Cbl. 1872, p. 2; Virch. Arch. Bd. **70**, 1877, p. 72; Pflüg. Arch. Bd. **3**, 1870, p. 448. — Beneke, Pathologie des Stoffwechsels 1875, p. 188. — Ord, B. kl. W. 1878, Nr. 25, p. 665. — Senator, Med. Cbl. 1877, p. 357. — Christiani, Z. f. physiol. Ch. Bd. 2, 1878 (Indol). — Baumann & Brieger, ebenda Bd. **3**, 1879, p. 255 (Indol). — Nencki, Chem. Ber. Jg. **9**, 1885, p. 299 (Indol). — Brieger, ebenda Bd. **4**, 1880, p. 416 (Skatol). — Mester, ebenda Bd. **12**, 1888, p. 130 (Skatol). — Chiari & Hofmeister, Prager m. W. 1880, Nr. 50. — Baeyer, Chem. Ber. Jg. **13**, 1880, p. 2260 u. Jg. **14**, 1881, p. 1741. — Ehrlich, Med. Cbl. 1881, p. 753. — G. Hoppe-Seyler, Z. f. physiol. Ch. Bd. **7** u. **8**, 1883—1884. — F. Mayes, Wiener akad. Sitz.-Ber. **91**, 1885, Abt. 3, p. 257 (Aussch. des Indigkarmins; mit Tafel). — Obermayer, W. kl. W. 1890, p. 176 (quant. Best. im Harn). — Johns, Gyn. Cbl. 1891, p. 1015; Eulenb. Realenc. Bd. **1**, 1894, p. 481. — Fr. Müller, Virch. Arch. Bd. **131**, 1893, Suppl. p. 134 (beim Hungern schwindet das Indikan). — George Meyer, Eulenb. Realenc. Bd. **7**, 1895, p. 477. — Sig. Lang, Chem.-Ztg. 1897, Nr. 92, p. 961 (Vergleich des künstl. u. natürl. Indigo). — H. Molisch, Ber. d. D. bot. Ges. 1899, p. 228 (Indikan im Chlorophyllkorn der Indikanpflanzen). — Arn. Voswinkel, Ber. d. D. pharmaz. Ges. 1899, p. 174 (Synthese des Indigo). — F. H. van Leent, Z. f. anal. Ch. 1900, p. 92 (Unterscheidung des Indigo von anderen blauen Farbstoffen auf Fasern). — Alb. Policard, Étude sur l'élimination par le rein normal des matières colorantes étrangères à l'organisme. Thèse de Lyon 1903 (Indigkarmin, Karmin, Neutralrot, Toluidinblau, Methylenblau). — A. Croidieu, De l'indol et de l'indoxyle matières colorantes qui en dérivent leur valeur séméiologique. Thèse de Lyon 1905.

2. Von sonstigen Farbstoffen, welche arzneilich gebraucht werden oder gebraucht worden sind, nenne ich weiter Pyoctaninum aureum, d. h. Auramin und Pyoctaninum coeruleum, d. h. Methylviolett. Beide sind von Stilling als lokale Antiseptica eingeführt worden und haben kurze Zeit bei Menschen, später namentlich in der Tierheilkunde vielfach Verwendung gefunden, so z. B. noch in letzter Zeit wieder bei der sogen. Knötchenseuche der Rinder (Naef). Abgesehen von geringer lokaler Reizung wirken sie nicht schädlich. Das chlorzinkfreie Tetramethylthioninchlorhydrat ist unter dem Namen Methylenblau zeitweise als lokales Mittel bei Diphtheritis, Augenkrankheiten, tuberkulösen Abscessen, später innerlich namentlich bei Malaria, in Dosen von 0,1—0,2 g mehrmals täglich verwandt worden. Seit kurzem spielt es auch als diagnostisches Mittel in der Nierenchirurgie eine Rolle, da es den Harn grünblau färbt. Es wird meist mit Muskatnuss eingegeben, weil es sonst leicht Strangurie, Magendrücken, Erbrechen verursacht. Es wirkt eben unzweifelhaft schleimhautreizend. Die Abgabe desselben in Scherzartikeln (Bonbons, Bierpillen etc.) ist daher zu untersagen. Versuche mit intravenöser Injektion sehr dünner (0,2%iger) Lösungen an Hunden und Katzen stammen von Ehrlich sowie von Kowalewsky. Danach verschwindet der Farbstoff aus dem Blute nach wenigen Minuten. Ausser in den Harn

geht er bei dieser Applikation auch in Galle, Speichel und Thränenflüssigkeit über. Nach Entblutung aus der Carotis fand sich der Stoff in Pankreas, Hypophyse, Lymphdrüsen, Magen, Bronchialdrüsen, zuweilen auch in Niere und Leber. Im Gehirn färbte sich namentlich die graue Substanz allmählich blau. Ein Teil des Farbstoffes wird zu einem Leukoprodukt reduziert und in dieser Form deponiert. — Mit Methylenblau darf nicht das Methylblau, welches auch Bayrischblau oder Helvetiablau heisst und seiner Struktur nach besser Diphenylaminblau genannt wird, verwechselt werden, da es nach Drzewiecki Blutharnen veranlassen kann. Arzneiliche Anwendung hat es nur irrtümlich gefunden. — Das Fuchsin, d. h. salzsaure Rosanilin ist früher bei Albuminurie nicht selten verwendet worden und hat sich, wofern es arsenfrei war, abgesehen von einer schleimhautreizenden Wirkung des Staubes, als ungiftig erwiesen. Lacassagne, Hugounencq, Dupays und namentlich Cazeneuve treten für die Ungiftigkeit ein. Subkutan wirkt es nach letztgenanntem Autor erst störend in einer Menge von 5 g für einen Erwachsenen. Ein Arbeiter in Lyon, welcher seit 29 Jahren täglich Fuchsin darstellt, und dessen Organe durch das beständige Einatmen des Staubes mit Fuchsin wahrhaft imprägniert sind, erfreut sich dem Bericht Cazeneuves zufolge einer ausgezeichneten Gesundheit. — Das Phenolphthaleïn, welches als Indikator ja längst in jedes Laboratorium und in jede Apotheke Eingang gefunden hat, hat Liebermann Tresterweinen in Ungarn zusetzen wollen, um sie von Naturweinen jederzeit leicht unterscheiden zu können. Bei auf seine Veranlassung von Vámossy gemachten Versuchen stellte sich heraus, dass es schon in kleinen Mengen (0,1 g) die Darmschleimhaut reizt und Durchfall macht. Seitdem benutzt man es als Abführmittel, aber ohne zu wissen, ob es etwa bei längerer Anwendung im Laufe der Jahre gefährlichere Nebenwirkungen entfaltet. — Das Blauholz, Lignum campechianum, von Haematoxylum campechianum L. (Leguminosae, Caesalpiniaceae), enthält neben Phlobaphenen und Gerbstoffen das interessante Chromogen Hämatoxylin, welches die ausgezeichnete adstringierende Wirkung der Kampechendekokte bei schweren Durchfällen bedingt. Man gewinnt es aus dem Holze durch Ausziehen mit wasserhaltigem Aether, Abdestillieren des letzteren, Mischen des Rückstandes mit Wasser und Umkrystallisieren in einer sauerstofffreien Atmosphäre. So bildet es süssschmeckende Krystalle von der Formel $C_{16}H_{14}O_6$ mit 1 oder 3 Mol. Krystallwasser, die in Wasser, Glycerin und Alkohol farblos löslich sind, aber an der Luft, namentlich bei Alkalizusatz, rasch unter Sauerstoffaufnahme sich färben und in Hämateïn übergehen. Hämatoxylin hat saure Eigenschaften und bildet Salze; seine Struktur und künstliche Herstellung ist noch unbekannt, dürfte demnächst aber gefunden werden; es wird daher hier bereits unter den künstlich darstellbaren Farbstoffen abgehandelt. Zum Färben taugt es allein nur in den seltensten Fällen; vielmehr muss stets eine Beize entweder im Objekt vorhanden sein oder zugesetzt werden. Die bei Berührung mit Basen entstehende, die Farbe bedingende Substanz muss als ein Salz des Hämateïns angesehen werden. Was der Mikroskopiker Reifwerden des Hämatoxylins nennt, ist Uebergang in Hämateïn oder noch höhere Oxydationsstufen. Das reine Hämatoxylin, intraperitoneal oder subkutan

eingespritzt, wirkt lokal reizend und selbst bei neutraler Einführung an Stellen saurer Reaktion eiweissfällend. Combemale sah daher bei Hunden nach Einspritzung in die Bauchhöhle adhäsive Peritonitis und Blennorrhagie der Harnwege, ja selbst Anurie eintreten. Die tödliche Dose pro kg Hund beträgt bei dieser Applikationsweise 50 mg. Der Harn wird meist rosa entleert, nimmt aber an der Luft erst violette und dann blaue Färbung an. Auch die Fäces färben sich analog. In der Mikroskopie und Technik spielen das Hämatoxylin und Extrakte seiner Mutterdroge eine grosse Rolle. — Der als Gewürz und als Fruchtabtreibungsmittel von mir schon S. 544 erwähnte Safran enthält einen Farbstoff von ungemeiner Färbkraft, welcher weder mit Safranin noch mit Safransurrogat etwas zu thun hat und wohl ungiftig ist. Immerhin bedarf er hier nochmals der Erwähnung, weil er zum Nachweis einer Fruchtabtreibung mit Safran unter Umständen verwertbar ist. Wie Mulert soeben mitteilt, wurde bei der Geburt eines Kindes, dessen Mutter mehrfach Safran genommen hatte, das Innere der Placenta und die Haut des Kindes goldgelb gefärbt gefunden. — Zum Schluss sei noch als Giftpflanze, welche einen gelben und einen blauen Farbstoff liefert, Crozophora tinctoria Juss. s. Croton tinctorius Schaffn. genannt. Sie veranlasste vor einigen Jahren in Kew Garden den Tod von 6 Menschen; es ist jedoch nicht bekannt geworden, ob die Farbstoffe das Giftige waren. — Von den zum Färben der Haare benutzten Mitteln muss wenigstens das Paraphenylendiamin $C_6H_4(NH_2)_2$ hier genannt werden. Es ist der wesentliche Bestandteil der Geheimmittel Juvenia, Phönix, Nussextrakt etc. Es hat bei Menschen, welche sich damit das Haar gefärbt haben, akute Ekzeme, Augenthränen, Rötung und Schwellung der Bindehaut, Chemosis, Glaukom und Exophthalmus hervorgerufen. Es ist wie das Hämatoxylin und das Anilin an sich farblos. Nach Versuchen von Dubois & Vignon sowie von mir an Tieren bedingt es selbst bei nicht lokaler Applikation, sondern bei Einführung ins Gefässsystem eine Schwellung und ödematöse Infiltration des subkutanen Gewebes, die am Auge bis zum Unsichtbarwerden des Bulbus sich steigern kann, um später wieder vollständig zu verschwinden. Grunert fand, dass es an Hunden schon in Mengen von 0,1 g pro kg Tier nach Einspritzung unter die Haut tödlich wirkt. Er fand die oben erwähnten Augensymptome bestätigt; ophthalmoskopisch zeigten sich kreideweisse Papillen. Fährt man mit der Darreichung kleiner Dosen längere Zeit fort, so bilden sich in der Haut Geschwüre und Phlegmonen, etwa wie beim Fagopyrismus. Auch cerebrale Störungen und Albuminurie können eintreten. Mischt man extra corpus eines der drei Phenylendiamine mit Blut, so erfolgt Braunfärbung und Methämoglobinbildung. Im Organismus erfolgt zwar auch Braunfärbung; aber Methämoglobinbildung tritt nicht oder nur in geringem Grade ein. Man hat daher ein Recht, diese Gifte als an der Grenze der Blutgifte stehend zu bezeichnen. Bei lokaler Anwendung zum Färben des menschlichen Haupthaars entzündet sich zunächst die Haut der benachbarten Stellen, später auch ferner gelegene Hautpartien. War die einwirkende Dose eine grössere, wie z. B. bei Arbeitern, welche berufsmässig Felle zu färben haben, so folgt auf die von den Händen ausgehende Erkrankung der Haut bei 30% der Arbeiter nach Criegern eine sehr eigenartige Mitbeteiligung

der Atemwege, sich äussernd in periodischen Asthmaanfällen. Diese Anfälle gleichen denen beim echten Asthma selbst in Bezug auf die Zusammsetzung des Sputums, in welchem Charcot-Leydensche Krystalle, Curschmann-Ungarsche Spiralen und Ehrlichsche eosinophile Zellen gefunden werden. Unter solchen Umständen hat der Erfinder dieser Haarfärbemethode, Ernst Erdmann, sich seinerzeit von mir bestimmen lassen, sie ausdrücklich nicht als für Menschenhaar verwendbar zu bezeichnen. Trotzdem ist dieselbe von gewissenlosen Zwischenhändlern als Geheimmittel immer wieder angepriesen worden und hat dadurch zu vielen Vergiftungen geführt. Auch das als Ersatzmittel dieser giftigen Färbemittel angepriesene Aureol ist von derartigen Wirkungen nicht ganz frei. — Das dem Paraphenylendiamin nahe stehende Metaphenylendiamin hat wie die Paraverbindung (vergl. S. 46) früher nur als Reagens in der Chemie eine Rolle gespielt, wird seit kurzem aber unter dem Namen Lentin von Boye als innerliches Mittel gegen Durchfall empfohlen und wird dabei natürlich bei Ueberschreitung der vorgeschriebenen Dose in obigem Sinne toxisch wirken können.

Lit. über Phenylendiamine. Dubois & Vignon, Compt. rend. **107**, 1888, p. 533; vergl. Maly Jbt. 1888, p. 43 u. 1889, p. 57. — R. Kobert, Fortschritte der Med. 1890, Nr. 7. — G. Denigès, Bull. de la soc. chim. [3 sér.] **5**, 1891, p. 293 (Nachw. mit H_2O_2). — Ernst Erdmann, Z. f. angew. Ch. 1895, p. 428; Deutsche Drogistenztg. 1899; Pharm. Ztg. 1899, Nr. 99 u. 1900, Nr. 9. — Paul Richter, Dermatol. Ztschr. **4**, H. 1 (Aureol soll unschädlich sein). — v. Criegern, XX. Kongr. f. inn. Med., gehalten 1902. — K. Grunert, Ber. über die XXX. Ophth.-Vers. zu Heidelberg im Sept. 1903, Wiesbaden 1904. — J. Thomann, Schweiz. Wchschr. f. Chem. u. Pharm. **42**, 1904, p. 680 (Paraphenylendiamin, schwach angesäuert, färbt sich mit Anilin und Eisenchlorid blau). — Boye, Inn. Cbl. 1905, Nr. 4.

2. Nicht arzneilich benutzte nicht fluoreszierende Farbstoffe von reizender Wirkung.

Die uns hier angehenden Farbstoffe gehören zum überwiegenden Teile zu den Teerfarben. Ehe ich daher auf weitere Einzelheiten über die wichtigsten derselben eingehe, möchte ich einige Vorbemerkungen über die Teerfarben im Allgemeinen machen. Die Teerfarben sind Kohlenwasserstoffe, an welche sich zwei Arten von Seitenketten anreihen, nämlich chromophore und auxophore Gruppen. Die chromophoren Atomkomplexe sind solche, welche erfahrungsgemäss überall da, wo sie auftreten, Farbstoffbildung veranlassen. Ihr Eintritt in einen Kohlenwasserstoff macht diesen allerdings noch nicht zum Farbstoff, wohl aber zum Chromogen, d. h. zu einer Substanz, welcher nur noch die auxochrome Gruppe eingefügt zu werden braucht, um sofort die Farbstoffnatur des Körpers in Erscheinung treten zu lassen. In den Chromogenen ist somit der Farbstoffcharakter latent vorhanden. Einigen Chromogenen kommt bereits eine schwache Eigenfarbe zu. Von chromophoren Gruppen nenne ich die Nitrogruppe $—NO_2$, die Azogruppe —N:N—, die Hydrazogruppe =C:N.NH—, die Azooxygruppe $=N_2O$ etc. Die auxochromen Gruppen machen das Chromogen nicht nur zum Farbstoff, sondern nehmen ihm auch seine absolute oder wenigstens relative Neutralität und machen es entweder zu einer Säure oder zu einer Base. Solche

auxochrome Gruppen sind die Amidogruppe —NH_2, die Hydroxylgruppe —OH, oft auch die Karboxylgruppe —COOH und die Sulfoxylgruppe —SO_2OH. Zur praktischen Anwendung kommen zwar diese zwei grossen Gruppen der sauren und der basischen organischen Farbstoffe oft genug als neutrale Salze, aber das in ihnen wirkende, die Färbung bedingende Prinzip ist entweder die Säuregruppe oder die basische Gruppe. Manche Farbstoffe existieren im Handel sowohl als basisches als auch als saures Präparat. Nach Weyl sind die wichtigsten Gruppen der Handelsfarbstoffe: 1. die Nitrosofarbstoffe, 2. die Nitrofarbstoffe, 3. die Azofarbstoffe, 4. die Triphenylmethan- oder eigentlichen Anilinfarbstoffe, 5. die Farbstoffe der Rosolsäuregruppe, 6. die Phthaleïnfarbstoffe, 7. die Anthracenfarbstoffe, 8. die Farbstoffe der Indigogruppe, 9. die Chinolinfarbstoffe, 10. die Gruppe der Indamine, Indophenole und des Methylenblau, 11. die Gruppe der Azine, 12. die Gruppe des Anilinschwarz. Weiteres über diese und andere Gruppen in chemischer Hinsicht sowie die gesamte chemische Literatur darüber ist in den drei unten angeführten Sammelwerken nachzusehen. Ueber Anilin selbst wird, da es ein Blutgift ist und hier nicht direkt in Betracht kommt, erst bei den Blutgiften gesprochen werden. Früher enthielten einige dieser Farbstoffe öfter giftige Verunreinigungen, wie z. B. Arsen-, Antimon-, Zinkverbindungen. Hier ist natürlich nur von chemisch reinen Farbstoffen die Rede. Bei Arbeitern der Anilinfarbenfabriken, namentlich solchen, welche mit Amidosubstanzen dauernd zu thun haben, kommen sehr merkwürdige Vergiftungserscheinungen, bestehend in Strangurie, Hämaturie und Bildung von Blasentumoren vor. Systematische Versuchsreihen an Tieren mit fertigen Teerfarben sind schon wiederholt angestellt worden. Sehr bekannt geworden sind die noch in den achtziger Jahren ausgeführten Versuche von Weyl. Dieselben wurden ausschliesslich am Hunde angestellt. Zur richtigen Beurteilung aller dieser Versuchsreihen darf man nicht ausser acht lassen, dass bei dem ungeheuer starken Färbevermögen der Teerfarben in praxi zur Färbung von Butter, Zuckerwerk, Spielzeug etc. immer nur minimale Farbmengen verwendet werden, während die Versuchsreihen naturgemäss mit etwas grösseren Mengen angestellt werden müssen, um binnen kurzer Zeit ein Resultat zu ergeben. Das zur Nitrosogruppe gehörige Naphtolgrün B erwies sich Weyl als ungiftig. Dass die Nitrofarben oft giftig wirken, war schon früher bekannt; Weyl bestätigt es. Da sie Methämoglobin bilden, werden z. B. Martiusgelb und Safransurrogat (d. h. Dinitroalphanaphtol und Dinitrokresol), sowie die Pikrinsäure bei den Blutgiften nochmals erwähnt werden. Das auch zu den Nitrofarben gehörige Aurantia, d. h. Hexanitrodiphenylamin, einzelner Fabriken hat auf Menschen wiederholt heftig hautentzündend gewirkt. Die Azofarben, zu welchen z. B. Bismarckbraun (Vesuvin), Biebrichscher Scharlach, Chrysoidin, Kongorot, Echtgelb, Echtrot, Orseilleersatz, Ponceau, die Tropäoline und Wollschwarz gehören, fand Weyl, soweit er sie prüfte, ungiftig. Die zu den Azinen gehörigen Safranine drei verschiedener Fabriken fand Weyl ausnahmslos giftig. Beim Hunde wirkte das Safranin subkutan noch in Mengen von 50 mg pro kg Tier letal. Die Erscheinungen bestanden in Erbrechen, Albuminurie, Mattigkeit. Eine Dame bekam danach Ekzem. Die Farbstoffe Mandarin und Metanilgelb

fand Weyl ebenfalls giftig, während Frentzel sie 1901 nach Versuchen an Kaninchen, Hunden und Menschen für ungiftig erklärt hat. Offenbar hat jedoch Weyl für grössere Dosen recht, denn unabhängig von beiden Autoren fand Chlopin, dass Dosen von 0,2 g Trockenheit im Schlunde und Blutandrang nach dem Kopfe machen. Nach Blaschko (1891) treten Gewerbeekzeme bei Arbeitern auf, welche folgende Farbstoffe in den Fabriken darzustellen haben: Chrysoidin, Malachitgrün, Bismarckbraun, Echtgelb, Wasserblau, Echtblau, Spritblau, Rubinfuchsin (d. h. salzsaures Rosanilin), Säuregelb S, Aurantia, Safranin, Corallin. Nicht bei allen diesen wird die Wirkung vom fertigen Farbstoff ausgeübt, sondern bei einigen nur von den bei der Darstellung zu durchlaufenden Vorstufen. So haben wir ja das Fuchsin S. 245 als ungiftig genannt. Die Wirkung besteht nach Blaschko in einem akuten entzündlichen Prozesse innerhalb der Cutis mit sekundären Ernährungsstörungen der Epidermis, Abschuppung und Blasenbildung. Santori fand 1893 von fertigen Teerfarben am Hund bei innerlicher Darreichung Methylenblau, Victoriablau, Neublau, Gallocyanin, Methylviolett, Gentianaviolett, Indulin und Indophenol giftig, während als ungiftig sich die folgenden erwiesen: Indigkarmin (vergl. S. 650), Alkaliblau, Schwarzblau, Gentianablau, Druckblau, Wasserblau, Säureviolett. Durch das Reichsgesetz vom 5. Juli 1887, betreffend die Verwendung gesundheitsschädlicher Farben zur Herstellung von Nahrungsmitteln und Gebrauchsgegenständen, ist ausser Corallin und Pikrinsäure keiner der bisher von mir genannten Farbstoffe verboten worden. In einer Verordnung vom 22. April 1896 bringt der Regierungspräsident zu Merseburg ein langes Verzeichnis der verbotenen Farben, aber auch in diesem fehlen alle genannten Teerfarben und sogar auch das Corallin. Veranlasst war dieses Verzeichnis durch eine preussische Ministerialverordnung vom 24. August 1895. Durch diese wurde auch Dr. Lebbin veranlasst, ein Verzeichnis der im Handel befindlichen Farbstoffe aufzustellen und bei jedem beizufügen, ob er giftig ist oder nicht. Dieses Verzeichnis hat jedoch Widerspruch gefunden. Der Verein Schweizer analytischer Chemiker hatte schon 1892 als zur Verwendung in Form von Nahrungsmitteln giftig folgende Teerfarben bezeichnet: Martiusgelb, Pikrinsäure, Dinitrokresol, Kaisergelb (d. h. das Natrium- und Ammoniumsalz des Hexanitrodiphenylamins), Orange II. (d. h. Sulfanilsäure-Azobetanaphtol) und das Metanilgelb. Nach Focke (1899) machen folgende Anilinfarben diffuse Hautentzündung und Schwitzen der Hände: Aurantia, Chrysoidin, Malachitgrün, Bismarckbraun, Buttergelb, Nitrosodimethylanilin, Flavanilin und Anilingelb. Hugo Erdmann erklärte (einem mir nur zur Verfügung stehenden Referate zufolge) Säurefarbstoffe für ungiftig, alkalinische Farbstoffe aber für stark giftig. In Dorpat hat Winogradow auf Veranlassung von Chlopin kürzlich die Wirkung von 25 verschiedenen Farben auf die Hühnereiweissverdauung durch Magensaft untersucht und gefunden, dass die Farben Safranin, Ponceau RR, Azofuchsin G, Orange II, Coerulein S, Phloxin RBN, Jodeosin, Chrysanilin, Magdalarot, Azoflavin, Benzopurpurin und Cerise schon in minimalen Mengen die Verdauung hemmen,

ja vollständig aufheben. 13 weitere wirkten wenigstens etwas verlangsamend. Diese sind: Chinolingelb, Methylengrün, Säuregrün, Jodgrün, Azosäuregelb C, Gelb T, Naphtolgelb, Anilingrün, Primulin, Auramin O, Anilinorange, Martiusgelb und Metanilgelb. Chlopin konnte feststellen, dass von 15 Sorten in Dorpat gekauften Konfekts 14 Sorten mit Teerfarben gefärbt waren, obwohl nach den russischen Gesetzen Teerfarben zu Nahrungsmitteln und Getränken überhaupt nicht verwendet werden dürfen. In Moskau, Petersburg, Odessa, Kiew, Warschau ist nach Ausweis der städtischen analytischen Laboratorien der Missbrauch der Teerfarben nicht besser als in Dorpat. Chlopin hat daher an Hunden die Wirkung von 50 Teerfarben bei innerlicher Darreichung geprüft. Die einzelne Dose betrug 1—3 g; binnen 8—14 Tagen wurden 12—24 g verabfolgt. Ausserdem wurde die Wirkung auf die menschliche Haut in der Weise untersucht, dass Versuchspersonen 10—14 Tage lang an Füssen oder Händen Binden trugen, welche mit diesen Farbstoffen gefärbt worden waren. Während für die Haut sich nur 2 dieser Farbstoffe, nämlich das Ursol D und das Auramin O als schädlich erwiesen, brachten bei innerlicher Darreichung 30 % aller geprüften Farbstoffe Störungen hervor, über welche folgende Tabelle Chlopins orientiert. Bei stomachaler Darreichung sind:

Nr.	Bezeichnung der Gruppen	Nach Chlopin		Nach anderen Untersuchern giftig oder schädlich
		giftig	verdächtig	
1	Nitrofarbstoffe.	Aurantia.	—	Aurantia, Pikrinsäure, Safransurrogat, Martiusgelb.
2	Azofarbstoffe.	Mandarin (Orange II), Methylorange, Buttergelb.	Metanilgelb, Anilinorange T, Pyrotin RR, Ponceau RR, Benzopurpurin, EricaB, Citrongelb.	Mandarin, Metanilgelb, Echtgelb R, Naphtolschwarz.
3	Auramine.	Auramin O.	—	—
4	Triphenylmethanderivate.	Brillantgrün, Aurin (Natriumsalz).	Jodgrün, Säuregrün, Bayrischblau DBF u. DSF, Cerise DN.	Korallin, Wasserblau, Viktoriablau, Gentianaviolett.
5	Pyronine.	—	Jodeosin und verwandte Stoffe.	Coerulein S.
6	Akridinderivate.	—	Chrysanilin, Benzoflavin II.	—
7	Oxyketonderivate.	—	—	Alizarin S.
8	Thiazine, Oxazinderivate.	Echtblau R f. Baumwolle.	Methylengrün.	Methylenblau, Aethylenblau, Neublau, Gallocyanin.
9	Azine.	—	—	Safranin und 3 Induline.
10	Thiazole.	—	Primulin.	—
11	Chinolinfarbstoffe.	—	Chinolingelb.	—
12	Gruppe der Farbstoffe von unbekannter Konstitution.	Ursol D, Thiokatechine NN 1, 2, 3, u. Thiok. Noir Widal, Noir autogénique.	—	—

Aus 85 Versuchen am Auge mit 70 verschiedenen Farbstoffen (28 basischen, 36 sauren, 6 anderen) zieht Vogt wie Erdmann den Schluss, dass alle basischen Anilinfarben bei direkter Applikation auf die Conjunctiva des Kaninchens schädlich einwirken, während die sauren höchstens mechanisch schädigend wirken. Er erklärt dies dadurch, dass die sauren Eiweissgerinnung verursachen und dadurch am tieferen Eindringen gehindert werden, während die basischen nicht nur in die Tiefe des Gewebes eindringen, sondern auch in jeder einzelnen Zelle zum Zellkern gelangen und sich mit diesem chemisch verbinden. Dazu stimmt, dass auch am menschlichen Auge sich die basischen Farbstoffe als giftig erwiesen, die sauren aber nicht. So sah z. B. Graeflin bei 36 Arbeitern durch basische Farbstoffe Keratitis und bei 41 Arbeitern durch solche Farbstoffe Conjunctivitis auftreten. Vogt fügt weitere Beobachtungen über 17 Arbeitererkrankungen an, die ebenfalls alle auf basischen Farbstoffen beruhten. Von Graeflins Fällen beziehen sich 19 auf Victoriablau, 16 auf Safranin, 9 auf Krystallviolett und 2 auf Auramin. Auch bei Vogts Fällen spielt Victoriablau die Hauptursache. 5—10%ige Tanninlösung wirkte bei allen Kranken bessernd, ja heilend, weil die Tanninverbindungen der basischen Farbstoffe unlöslich und darum unwirksam sind.

Lit. Bolley, Kopp, Gnehm & Meyer, Die Teerfarbstoffe. 3 Teile 1867—1897. — Grandhomme, Vj. f. ger. M. [N. F.] Bd. **32**, 1880 (Erkrankungen der Arbeiter der Farbwerke). — P. Ehrlich, Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Berlin 1885. — Derselbe, Biol. Cbl. Bd. **6**, 1886—87. — N. Kowalewsky, Med. Cbl. **26**, 1888, Nr. 11, p. 209. — R. Nietzky, Chemie der organ. Farbstoffe. Berlin 1888, zweite Aufl. 1894, vierte 1901. — G. Schultz & P. Julius, Tabellarische Uebersicht der künstl. organ. Farbstoffe. Berlin 1888 (mehrere Auflagen; sehr praktisch zur Orientierung). — Th. Weyl, Chem. Ber. Jg. **21**, 1888, p. 2191; Z. f. Hyg. Bd **7**, 1889, p. 35. — A. Blaschko, D. m. W. 1891, Nr. 45 bis 46. — Greshoff, Teysmania 1891, p. 771 (Lignum campech.). — Paul Cazeneuve, Monit. scientif. **8**, 1892. — Dupays, Beiblatt 8 zur Apoth.-Ztg. 1892, Nr. 62, p. 61 (Giftigkeit der Rosanilinsalze). — Saverio Santori, Moleschotts Unters. Bd. **15**, 1893. p. 39. — A. Kasem-Beck, Inn. Cbl. 1893, Nr. 25, p. 521 (Wirk. des Methylenblau). — Puy-le-Blanc, Journ. de Pharm. 1893, Nr. 9, p. 463 (Bläschenausschlag nach Aurantia). — Drzewiecki, Virch. Jbt. 1893 I, p. 402. — F. Combemale, Bull. gén. de thér. 1894, 30. sept. p. 241 u. 15. oct. p. 296. — Lebbin, Die Giftigkeit der Farbwaren im Sinne der Ministerialverordnung vom 24. Aug. 1895. Berlin 1896. — Kayser, Ztschr. f. öffentl. Ch. 1899, p. 285 (über dasselbe). — Focke, D. Vj. f. öff. Gespfl. Bd. **30**, 1898, p. 711. — Pentzold & Beckh, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 310. — J. Stilling, Mercks Berichte 1890, p. 42 u. 1891, p. 60. — Zoltán v. Vámossy, Chem.-Ztg. Jg. **24**, 1900, p. 679. — Arnold, Apoth.-Ztg. 1900, 5. Mai (Färbung von Butter u. Käse). — Joh. Frentzel, Ztschr. f. Unters. Nahr.-Genussm. Bd **4**, 1901, p. 968. — G. W. Chlopin, ebenda Bd. **5**, 1902, p. 241. — Sendner, Apoth.-Ztg. 1902, Nr. 86 (über dasselbe). — A. I. Winogradow, Russki Wratsch 1902, Nr. 50; Chem. Cbl. 1903, II, p. 517. — G. W. Chlopin, Hyg. Rundschau, 1903, Nr. 15, p. 753. — Albert Policard, Étude sur l'élimination par le rein normal des matières colorantes étrangères à l'organisme. Thèse de Paris 1903. — P. Ehrlich, Krause, Mosse, Crosin & Weigert, Encyklopädie der mikroskopischen Technik mit besonderer Berücksichtigung der Färbelehre. Berlin u. Wien 1903—04 (enthält sehr reichliche Citate und Angaben, welche sich nicht nur auf Färbetechnik, sondern auf Farbstoffe im allgemeinen beziehen). — Mulert, Ther. Mh. 1905, p. 217 (Safran). — Alexis Babel, Revue de la Suisse rom. 1901, mai-june (das Karboxyl mindert die Giftigkeit der basischen Farbstoffe). — Heidenhain, Pflüg. Arch. Bd. **90**, 1902. — Graeflin, Z. f. Augenhk. Bd. **10**, 1903, p. 193. — Alfr. Vogt, ebenda Bd. **13**, 1905, p. 117 u. 226.

3. Fluoreszierende Farbstoffe.

Durch Versuche, welche v. Tappeiner mit zahlreichen Mitarbeitern und Schülern seit 6 Jahren angestellt hat, ist dargethan worden, dass dünne Lösungen gewisser fluoreszierender Stoffe, welche im Dunkeln keinerlei Giftigkeit besitzen, bei Belichtung starke chemische und physiologische Wirkungen auszuüben im stande sind. Diese Wirkungen heissen photodynamische und die dieselben ausübenden Substanzen werden ebenso benannt. Lösungen solcher Stoffe wirken bei Sonnenlicht auf niedere Organismen wie Amoeben und Flagellaten abtötend ein. Ja selbst Fische gingen in solchen Lösungen nach einigen Tagen zu Grunde und auch auf Frösche war eine schädigende Einwirkung unverkennbar vorhanden. Aber pigmenthaltige höhere Tiere sind für photodynamische Substanzen entschieden viel weniger empfindlich als niedere. Die wichtigste uns hier angehende grobe anatomische Einwirkung auf Säugetiere hat Raab dargethan, indem er nachwies, dass bei Mäusen lokale Nekrose der Ohren entsteht, wenn man denselben vorher Eosin injiziert. Es ist zu vermuten, dass weisse Mäuse sich zu diesem Versuche besonders gut eignen. Ob man diese Wirkung als eine sogen. Sensibilisierung auffassen darf oder nicht, darüber sind verschiedene Autoren verschiedener Meinung. Da sechs der besten Sensibilisatoren keine photodynamischen Wirkungen besitzen, erklären v. Tappeiner & Jodlbauer die Deutung der photodynamischen Wirkungen als Sensibilisierung für unzulässig. Dass die Wirkung mit Absorption von Licht zu thun hat, wenngleich sie damit keineswegs identisch ist und daher nicht allen absorbierenden Substanzen zukommt, ist leicht nachzuweisen, denn wenn man diejenigen Strahlen, welche von dem photodynamischen Agens absorbiert werden, vorher ausschaltet, kommt die Wirkung nicht zu stande, während die Ausschaltung aller anderen Strahlen fast ohne Einfluss ist. Straub will die photodynamischen Wirkungen unter diejenigen Vorgänge einrangieren, welche Luther & Schilow kürzlich als gekoppelte Oxydations-Reduktionsvorgänge bezeichnet haben. Bei Anwendung von Eosin wird nach Straub am Licht Eosinperoxyd gebildet; dieses wirkt protoplasma- und enzymschädigend. v. Tappeiner & Jodlbauer verwerfen die Peroxydbildung und nehmen Ionenbildung an. Nach Edlefsen handelt es sich um Aufspeicherung von aktivem Sauerstoff. Gleichgültig, welcher Auffassung wir uns zuwenden, jedenfalls ähnelt der Prozess der Eosinwirkung auf die Mäuseohren den Hauterkrankungen beim Fagopyrismus (S. 585), der daher auch an dieser Stelle hätte besprochen werden können. Auch Enzyme, wie Trypsin, Diastase, Papain, bakterielle Toxine und Stoffe wie Ricin verlieren unter der Einwirkung photodynamischer Stoffe noch bei millionenfacher Verdünnung der letzteren ihre Wirksamkeit. Ausser Eosin gehören in die Gruppe der photodynamischen Stoffe das Fluorescein, das Erythrosin oder Magdalarot, das Chinolinrot, das Harmalin, das Phosphin, das Akridin etc. Natürlich wirken nicht alle fluoreszierenden Stoffe gleich stark, sondern in jeder Gruppe chemisch sich nahestehender fluoreszierender Substanzen ist in der Regel die photodynamische Wirkung um so grösser, je geringer die

Fluorescenzhelligkeit, d. h. die Stärke des Fluorescenzlichtes ist. In der Fluoresceinreihe z. B. nimmt nach Tappeiner & Jodlbauer die photodynamische Wirkung für Paramäcien vom 11fachen bis zum 170-fachen zu, die Fluorescenzhelligkeit aber in folgender Reihenfolge ab: Fluorescein, Tetrachlorfluorescein, Tetrabromfluorescein, d. h. Eosin, Tetrajodfluorescein, d. h. Erythrosin, Tetrachlortetrajodfluorescein (Rose bengale). Sobald aber die Fluorescenz so gut wie ganz erloschen ist wie im Tetranitrofluorescein, Phenolphtalein und Hydrochinonphtalein, hat auch die photodynamische Wirkung ihr Ende. Ueber Phenolphtalein sei auf das S. 652 Gesagte verwiesen. — Ueber die fluorophore Gruppe gewisser fluoreszierenden Substanzen habe ich in Bd. I, S. 141 dieses Lehrbuches gesprochen.

Lit. Heinr. Brunner & Charl. Kraemer, Chem. Ber. Bd. **17**, 1884, p. 1847 (Chemisches über Azoresorufin). — Heinr. Brunner & Phil. Chuit, ebenda Bd. **21**, 1888, p. 249 (über dasselbe). — Charl. Kraemer, ebenda Bd. **17**, 1884, p. 1875 (Phenolfarbstoffe). — G. Cohn, Journ. f. prakt. Ch. Bd. **48**, 1893, p. 384 (Darstellung von Eosinen und Fluoresceinen). — Modico, Virch. Jbt. 1893, I, p. 428 (das stark fluoreszierende Aesculin ist ungiftig). — Osk. Raab, Z. f. Biol. Bd. **39**, 1899 u. Bd. **44**, 1903, p. 16 (Wirk. von Eosin, Chinolinrot, Harmalin etc. auf Paramäcien u. auf Mäuse; Aesculin ist ungiftig). — v. Tappeiner, M. m. W. 1900, Nr. 1, p. 1. — O. Fischer, Chem. Studien über die Alkaloide der Steppenraute. Erlangen 1901; Chem. Cbl. 1901, I, p. 957 (die Alkaloide von Peganum Harmala bilden die Brücke zwischen Farbstoffen und Alkaloiden). — Jakobson, Z. f. Biol. Bd. **41**, 1901 (Wirkung photodyn. Stoffe auf Flimmerepithelien). — Ledoux Lebard, Ann. de l'Inst. Pasteur **16**, 1902, p. 387 (fluoresz. Stoffe werden im Licht in giftige umgewandelt, so z. B. das Eosin). — Osk. Tillmetz, Ueber die Wirk. fluoresz. Stoffe auf den Invertierungsprozess. Diss. München 1903. — Friedr. Rehm, Ueber die Einwirk. fluoresz. Stoffe auf das eiweissspaltende Ferment Papain. Diss. München 1903. — Edm. Stark, Ueber die Wirk. fluoresz. Stoffe auf Diastase. Diss. München 1903. — v. Tappeiner, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 3035. — v. Tappeiner & Jesionek, M. m. W. 1903, Nr. 47 (Therap. Versuche). — G. Dreyer, Dermat. Z. Jg. **10**, p. 578 (Lichtbehandlung nach Sensibilisierung). — Neisser & Halberstädter, D. m. W. 1904, Nr. 8, p. 265 (über dasselbe). — L. Halberstädter, M. m. W. 1904, Nr. 14, p. 608 (über dasselbe). — v. Tappeiner, ebenda Nr. 16 (Widerlegung der vorigen). — v. Tappeiner & Jodlbauer, D. Arch. f. kl. M. Bd. **80**, 1904, p. 427 (Wirk. auf Protozoen u. Enzyme). — Walth. Straub, M. m. W. 1904, Nr. 25, p. 1093; Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 383 (Eosinperoxydbildung). — v. Tappeiner & Jodlbauer, M. m. W. 1904, Nr. 17 (Wirk. auf Toxine). — Lichtwitz, M. m. W. 1904, Nr. 36 (Wirk. auf Sera). — Edlefsen, M. m. W. 1904, Nr. 36 (die photodyn. Wirk. beruht auf Aufspeicherung von aktivem Sauerstoff). — R. Kobert, Ztschr. f. Krankenpfl. 1905, April, p. 140 (Chrysatropasäure ist ungiftig). — O. Fischer & Chr. Buck, Chem. Ber. Jg. **38**, 1905, p. 329 (Chemisches über Harmin u. Harmalin). — A. Jodlbauer & H. v. Tappeiner, D. Arch. f. kl. M. Bd. **82**, 1905, p. 520 (Fluorescenz wirkt ionisierend).

III. Künstlich hergestellte sonstige reizende organische Stoffe.

Auch in dieser Gruppe muss ich mich damit begnügen, einige Typen zu besprechen.

1. Methylalkohol.

Ich habe diese Substanz schon S. 88 als Gift erwähnt und angedeutet, dass ich nochmals darauf zu sprechen kommen würde. Seit

dem Druck jener Zeilen sind leider so viele ungünstige Nachrichten aus Amerika gerade über M. zu uns gelangt, dass mir eine ausführliche Besprechung schon in dieser Gruppe am Platze scheint. Eine Erwähnung unseres Mittels wird freilich auch noch bei den Gehirngiften und bei den Blutgiften nicht zu umgehen sein.

Vork. Der M. wurde schon vor fast 100 Jahren von Ph. Taylor unter den Produkten der trockenen Destillation des Holzes und vor kurzem auch unter den Schwelprodukten der Braunkohle gefunden. Sein deutscher Name ist Holzgeist. Seine Alkoholnatur ist seit 1835 bekannt. In der Natur findet sich freier M. in nur wenigen zur Familie der Dolden gehörigen Pflanzen, nämlich in den jungen Früchten von Heracleum giganteum Hort., von Pastinaca sativa L., von Anthriscus cerefolium Hoffm. und Heracleum Spondylium L. Verbreiteter ist der M. in der Natur in gebundener Form als Ester, so z. B. an Salicylsäure gebunden im Wintergrünöl (vergl. S. 140). Auch bei der Zerlegung von Kokain entsteht er. Von künstlich hergestellten Heilmitteln, welche Methylalkohol abspalten lassen, ist das Isoform das bemerkenswerteste. Bei der trockenen Destillation von Holz entsteht neben Holzgas und Holzteer eine auf dem Teer schwimmende Flüssigkeit, der rohe Holzessig, welcher im wesentlichen aus Essigsäure und Methylalkohol besteht. Bei der Trennung dieser beiden Substanzen auf dem Wege der Destillation des vorher neutralisierten Gemisches wird der Holzgeist, Spiritus Ligni, gewonnen, der infolge von Beimischung beträchtlicher Mengen von unangenehm riechenden Oelen und brenzlichen Produkten zum Glück widerwärtig riecht und schmeckt. Zur technischen Darstellung von reinem M. wird derselbe in eine krystallinische Verbindung mit Chlorkalcium übergeführt, diese gereinigt und dann durch Destillation mit Wasserdämpfen wieder zerlegt. Für chemische Zwecke kann man den M. dann nochmals durch Ueberführen in Oxalsäuremethyläther $\begin{matrix} CO.OCH_3 \\ CO.OCH_3 \end{matrix}$ und Zerlegung des letzteren durch Aetzkali reinigen. In dieser Weise gereinigt, riecht er schwach und nur wenig unangenehm.

Aet. Der hohe Preis, welchen der Aethylalkohol namentlich in den Temperenzstaaten kostet, hat dazu geführt, ihn teils durch gereinigten M. zu ersetzen, teils ihn damit zu fälschen. Ersteres bezieht sich auf die Anwendung als Lösungsmittel für Harze, Firnisse, Lacke, fette und ätherische Oele; letzteres gilt namentlich für Whisky. Substanzen wie Kölnisches Wasser, Bay rum etc. werden in den Vereinigten Staaten aus M. dargestellt. Eine Menge anderer M.-haltiger Flüssigkeiten, welche dort alltäglich gekauft werden, kennt man bei uns nicht einmal dem Namen nach. Alle Menschen, welche dort billige Schnäpse trinken, sowie umgekehrt diejenigen Antialkoholisten, welche statt Alkohol mit ätherischen Oelen versetzte und daher M.-haltige Getränke, z. B. Wasser mit Ingwerextrakt, Thee mit Zitronenextrakt etc., geniessen, laufen Gefahr, sich mit M. zu vergiften. Aber selbst solche Leute aus dem Volke, welche nichts von alledem geniessen, können erkranken, wofern sie mit M. versetzte Putzflüssigkeiten, Lacke, Anstrichfarben etc. verwenden. Endlich sind auch diejenigen, welche sich auf ärztliche Anordnung mit M.-haltigen Gemischen das Haar waschen,

den Körper abreiben oder sich einsalben, aufs äusserste gefährdet. Auch viele innerliche dortige Patentmedizinen enthalten M.

Stat. Die Zahl der in diese vier Kategorien fallenden Menschen ist in Nordamerika eine unberechenbar grosse. Nur so wird es begreiflich, dass bis jetzt dort bereits 153 Fälle von Blindheit und 122 Todesfälle festgestellt worden sind. In welchen anderen Staaten die Gefährdung der Volkswohlfahrt durch M. ebenso gross ist, lässt sich zur Zeit noch nicht überschauen. Nach Buller & Wood, welche die vorstehenden Zahlen geliefert haben, erkranken zum Glück nicht alle Menschen gleich stark, sondern nur diejenigen schon auf kleine Dosen hin bedenklich, welche eine Idiosynkrasie dagegen besitzen: „wenn z. B. 100 Personen je 120 g Columbischen Spiritus binnen 3 Stunden trinken, so bekommen sie zwar alle 100 Leibschmerzen, aber nur 40 davon sterben, und wieder von diesen 40 werden nur 20 vor dem Tode blind.“ Bei chronischer Verg. ist die Zahl der Erblindungen naturgemäss viel grösser. Bei uns in Deutschland kommt die Möglichkeit einer Holzgeistvergiftung namentlich da in Betracht, wo denaturierter Alkohol technisch benutzt oder renaturierter genossen wird. Zum Verständnis dieses Ausdruckes sei folgendes bemerkt. Nach dem Gesetz vom 15. Dezember 1887 wird zur Denaturierung des Alkohols für technische Zwecke demselben ein Gemisch aus 4 Teilen rohem Holzgeist und 1 Teil Pyridinbasen in einer Menge von 2,5 Liter auf 100 Liter zugesetzt. Der von den Pyridinbasen wieder befreite, aber noch M.-haltige Alkohol heisst renaturierter.

Wirk. Da der M. Fette löst, müsste er der jetzt herrschenden Theorie zufolge ein starkes Hämolyticum sein; dies ist er jedoch nicht. Wohl aber ist er erstens ein lokales Reizgift für die damit direkt in Berührung kommenden Schleimhäute. Zweitens ist er entsprechend seiner Lipoidlöslichkeit ein lähmendes Gift des Centralnervensystems analog dem Alkohol, aber viel protrahierter wirkend. Drittens macht er schneller und stärker als Alkohol grobe anatomische Veränderungen in verschiedenen Organen. Der Tod bei akuter Verg. scheint auf Atemlähmung zu beruhen.

Sympt. Nach einer vom Boston med. and surg. Journal gebrachten neuen Zusammenstellung sind beim Menschen folgende Erscheinungen häufig: heftiger Kopfschmerz, Schwindel, Blässe, Leibschmerzen, Uebelkeit, Aufstossen, Erbrechen, Pupillenerweiterung, Amaurose, Lähmung der Beine, Dyspnöe, Delirien, Bewusstlosigkeit, stertoröses Atmen, Sinken der Temperatur, Kollaps. Falls nicht der Tod erfolgt, bleiben Herzschwäche, seufzende Atmung, kalte Schweisse und namentlich schwere Sehstörungen zurück, die beiderseitig sind und als Amblyopia toxica bezw. Amaurosis toxica gedeutet werden müssen. Sie können schon wenige Stunden selbst nach Aufnahme einer nicht letalen Dose auftreten. Das Gesichtsfeld ist eingeengt; es besteht centrales Skotom. Der Augenspiegel zeigt zunächst Entzündung der Papille, später graue oder weisse Atrophie und verengte Gefässe. Sehr häufig folgt auf die Verg. Cystitis als Ausdruck dafür, dass das Gift den Körper in reizender Form durch die Harnwege verlassen hat. Merkwürdigerweise ist das Auftreten der Cystitis besonders bei solchen Arbeitern beobachtet

worden, welche längere Zeit Dämpfe von M. einzuatmen gezwungen waren. Von Goldtammer wurde 1878 ein Fall beschrieben, wo nach Einatmung von Holzgeist Rötung und Schwellung der Augen, Halsschmerzen, Husten, Bronchialrasseln, Fieber und letal verlaufendes Lungenödem eintrat. Bei innerlichen grossen Dosen erfolgt der Tod der Patienten zwischen 4 Stunden und 3 Tagen.

Bei Hunden treten nach Pohl bei einmaliger Dose von 4 bis 5 ccm M. pro kg Hund, verdünnt innerlich verabfolgt, Koordinationsstörungen, Taumeln und tiefe Schlafsucht ein. Während aber beim Aethylalkohol das Tier nach mehrstündigem Schlaf erwacht und wieder ziemlich normal ist, ist dies beim M. nicht der Fall, sondern der Schlaf dauert mit kurzen Unterbrechungen noch am nächsten Tage an; ja selbst am zweitnächsten ist das Tier bewegungsunlustig, träge, schlafsüchtig und verweigert die Nahrungsaufnahme. Bei Wiederholung der Dose sinkt die Körpertemperatur und der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Auch bei Kaninchen ist gegenüber der Alkoholwirkung die Wirkung des M. eine sehr lang hingezogene. Auch die chronische Intoxikation durch M. verläuft von der durch Aethylalkohol nach Pohls Versuchen an Hunden wesentlich verschieden, indem schon nach viel kürzerer Zeit und nach viel kleineren Dosen der Tod erfolgt.

Die Ausscheidung des M., bezw. der daraus durch Oxydation entstandenen Ameisensäure, im Harn erfolgt auffallend langsam; sie erreicht nach Pohl erst am 3. oder 4. Tage nach der Darreichung ihr Maximum. Diese protrahierte Ausscheidung, welche für das Verständnis der langen Nachwirkung unseres Giftes von grösster Bedeutung ist, kann nach Pohl nicht auf eine Zurückhaltung des bereits gebildeten Formiats bezogen werden, sondern beruht auf einem längeren Verweilen des unveränderten M. selbst oder aus unbekannten Umwandlungsprodukten desselben im Organismus.

Die **Dos. let.** für Menschen liegt zwischen 120 und 240 g; Blindheit ist schon nach 8—20 g beobachtet worden.

Sekt. Merkliche Schwellung und Ekchymosierung der Schleimhaut des Magens und des Duodenums. Der Inhalt des Magens riecht nach dem Giftgemisch. Bei Tieren, welchen intravenös M. eingespritzt worden ist, finden sich dieselben Befunde; dieselben erklären sich dadurch, dass der Magen das Gift zum Teil ausscheidet. Die Leber wurde bei Menschen und Tieren vergrössert, zum Teil auch brüchig und verfettet gefunden. Beim Hund fand Pohl den Fettgehalt der Leber, welcher normal nach ihm 16,6% beträgt, auf 37,5 bis 37,9% erhöht. Die Milz des Menschen ebenfalls vergrössert; die Nieren stark injiziert, mit stecknadelkopfgrossen Blutpunkten durchsetzt. Blasenschleimhaut gerötet. Der Urin, welchen die Patienten entleerten und welcher in der Blase gefunden wird, riecht nach dem Gifte. Gehirn ödematös. Blut flüssig. Die Untersuchung der Augen ergiebt retrobulbäre Neuritis oder Entzündung der Retina, in späteren Stadien Opticusatrophie.

Ther. Entziehung des Giftes, Auswaschen des Magens, Organismuswaschung, Klystiere, Stimulantien, wie Strychnin und Kaffee, Bettwärme. Gegen die zurückbleibenden Augenerschei-

nungen will man in Amerika in den ersten Stadien Pilokarpin und Jodkalium, in den späteren Strychnin innerlich und subkutan nicht ohne Erfolg angewandt haben. Prophylaktisch empfiehlt es sich, den M. nicht ohne Zusatz eines schlecht riechenden und schlecht schmeckenden Stoffes in den Handel zu bringen, seine Verwendung zu Nahrungs- und Genussmitteln sowie zu Arzneien ganz zu verbieten und für gute Ventilation der Räume, in welchen er dargestellt oder technisch benutzt wird, Sorge zu tragen. Das Gesetz über die Denaturierung des Alkohols mittels Methylalkohols bedarf der Revision.

Nachw. Nach Angabe der amerikanischen Berichte über Patienten, welche zu den Tierversuchen von Pohl vortrefflich stimmen, findet sich ein Teil des M. im Harn als ameisensaures Salz vor. Es gelang Pohl, zu zeigen, dass noch nach dem Tode namentlich die Leber aus M. Formiat bildet. Bei gerichtlichen Untersuchungen müsste also in den Leichenteilen sowohl auf M. als auf Ameisensäure untersucht werden. Ueber letztere sei auf S. 87 verwiesen. Im renaturierten Alkohol ist der rohe M. leicht mittels Kaliumpermanganat (1 mg auf 20 ccm) zu erkennen, denn nur beim Fehlen desselben bleibt die Rotfärbung des Destillates 5 Minuten bestehen. Aus Organbrei würde der M. mit Wasserdämpfen abzudestillieren und aus dem Destillat durch Fraktionierung abzutrennen sein. Die betreffende ihn enthaltende Fraktion kann auf dreierlei Weise qualitativ, ja sogar quantitativ weiter untersucht werden. Es kann erstens nach Mulliken & Scudder, nach Prescott und nach L. D. Haigh durch milde Oxydation mittels glühender Kupferspirale Formaldehyd gebildet und nach S. 90 bestimmt werden. Zweitens kann durch stärkere Oxydation nach Miller Ameisensäure gebildet und diese bestimmt werden. Drittens kann nach G. Krämer & Grodzki Jodmethyl (durch Zusatz von Phosphordijodid) gebildet und dieses gewogen werden. Letztere Methode kommt namentlich da in Betracht, wo gleichzeitig Alkohol vorhanden ist. Riche & Bardy führen das gebildete Jodmethyl erst noch in Methylanilinviolett über.

Lit. Goldtammer, Vj. f. ger. Med. Juli 1878, p. 162. — Jul. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 282. — Frank Buller & Casey A. Wood, Journ. of the Americ. med. Assoc. 1904, 1, 8, 15, 22, 29 oct. — Boston med. and surg. Journ. 1904, 22 dec.; Therap. Gaz. 1905, march, p. 168. — Sam. P. Stadler, Am. Journ. of Pharm. 1905, p. 106.

2. Noch unerwähnte reizende Allylverbindungen.

Ueber Allylsenföl ist S. 536 gesprochen worden. Hier interessieren uns namentlich Allylalkohol und Allylaldehyd.

1. Der **Allylalkohol** C_3H_5OH ist eine farblose, stechend riechende, mit Wasser mischbare Flüssigkeit, über deren Giftigkeit wir namentlich durch Miessner unterrichtet sind. In den Fabriken wird er durch Erhitzen von Glycerin mit Oxalsäure auf 200° C. hergestellt. Die bei dieser Gelegenheit den Dampf desselben einatmenden Arbeiter bekommen starke Reizungserscheinungen der zugängigen Schleimhäute. Die Augenbindehaut und die Nasenschleimhaut entzünden sich und zeigen sehr stark vermehrte Absonderung. Dazu kommt Lähmung der Akkommodation, Dyspnöe, ein tagelang anhaltender influenzaartiger Zustand mit schwerem Krankheitsgefühl. Bei Tieren sieht man rasch Rötung der Augen und Ohren eintreten; die Atmung wird beschleunigt und angestrengt. Dann kommt es zu Zittern und Zuckungen; unter Sinken des Blutdruckes und Lähmung der Atmung erfolgt der Tod, und zwar in 7mal kürzerer Zeit und nach 50mal kleinerer Dose als bei dem nahe verwandten Propylalkohol C_3H_7OH.

Die **Sekt.** weist Reizungserscheinungen der mit dem Gift in Berührung gekommenen Schleimhäute, bei innerer Darreichung Anätzung des Magens und Blutaustritte im Herzen und in den Lungen auf. Der in der Blase vorgefundene Harn ist tief gelbbraun und eiweisshaltig, aber frei von Allylalkohol. Auch im Blute kann es nach Collignon zur Bildung brauner Zersetzungsprodukte kommen.

Die **let. Dose** beträgt nach letztgenanntem Autor für Hunde bei innerlicher Darreichung nur 0,05 pro kg Tier.

Anhang. Mit den **Amylalkoholen** $C_5H_{11}OH$ hat der Allylalkohol insofern Aehnlichkeit, als auch die Amylalkoholdämpfe die Schleimhäute vieler Chemiker (z. B. beim Ausschütteln des Morphins und der Saponinsubstanzen) in unangenehmster Weise reizen; im übrigen sind aber die Amylalkohole nur Narkotica und weniger giftig als der Allylalkohol. Wir werden auf dieselben erst bei den Gehirngiften eingehen.

Lit. R. Collignon, De l'alcool allylique et de la transpirabilité de quelques alcools monoatomiques. Thèse de Paris 1878. — Miessner, B. kl. W. 1891, Nr. 33.

2. Das **Acrolein** ist der **Allylaldehyd** C_2H_3COH. Dieser entsteht durch Oxydation von Allylalkohol sowie durch Wasserabspaltung aus Glycerin nach der Formel

$$C_3H_5(OH)_3 = 2\,H_2O + C_3H_4O$$

und kommt daher gelegentlich unbeabsichtigt zur Entwickelung, wo Glycerin oder Fette bei Abwesenheit von Wasser stark erhitzt werden, also bei ungeschickter Verseifung und Pflasterbereitung, beim Ueberlaufen von Fett in der Küche, beim Auslöschen von Talgkerzen etc. Das Acrolein ist eine Flüssigkeit, deren Dampf die Schleimhäute des Menschen und der Tiere stark reizt, so dass Brennen der Augen, Thränenfluss, Conjunctivitis, Husten und Bronchitis danach eintreten können.

3. Furfurol.

Das Furfurol $C_4H_3O.CHO$ ist der Aldehyd der Brenzschleimsäure. In kleinen Mengen findet er sich im Fusel des Getreideschnapses. Rein dargestellt ist er eine farblose Flüssigkeit, die jedoch rasch braun wird. Er reizt alle damit in Berührung kommenden Schleimhäute auffallend stark und gehört deshalb in unsere Gruppe. Nebenbei besitzt er aber auch starke resorptive Giftwirkung für das Centralnervensystem. Bei Fröschen erfolgt gleich centrale Lähmung; das Herz schlägt periodisch verlangsamt; der Urin wird zuckerhaltig. Bei Warmblütern und zwar namentlich bei Katzen und Hunden kann der centralen Lähmung ein Stadium epilepsieartiger Krämpfe vorhergehen, besonders falls das Gift subkutan eingespritzt worden war. Da das Mittel im Organismus in Brenzschleimsäure übergeht, wirkt es bei Kaninchen alkalientziehend. Auch auf Hühner wirkt es giftig.

Lit. Lépine, Compt. rend. **105**, 1887, Nr. 26. — Cohn, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 40. — Joffroy & Servaux, Arch. de méd. exp. 8, 1896, p. 195.

4. Glycerin.

Das Glycerin $C_3H_5(OH)_3$, auch Oelsüss genannt, ist seiner Struktur nach Propenylalkohol. Es findet sich in der Natur als Glyceryltriacetat oder Triacetin $C_3H_5(C_2H_3O_2)_3$ im ätherischen Oele des Spindelbaums oder Pfaffenhütchens, Evonymus europaeus L. (Celastraceae). Es findet sich weiter als Ester der höheren Fettsäuren und der Oelsäure in den tierischen und pflanzlichen Fetten. Endlich entsteht es in sehr kleinen Mengen als Nebenprodukt bei der alkoholischen Gärung der Hefe und ist daher ein normaler Bestandteil der Biere und Weine. Der Prozess der Zerlegung der Neutralfette in Glycerin und Fettsäuren heisst Verseifung. Er kann ausser in der althergebrachten Weise mittels Aetzkali oder Aetznatron in der Hitze auch auf kaltem Wege mittels des fettspaltenden Enzyms der Ricinussamen, der Ricinuslipase, herbeigeführt werden. Bei der Stearinkerzenfabrikation werden die Fette mit überhitztem Wasserdampf behandelt oder mit konz. Schwefelsäure auf 120^0 erwärmt, wobei sie unter Wasseraufnahme direkt in Glycerin und freie Fettsäuren zerlegt werden, also das Stearin z. B. nach der Formel

$$\underset{\text{Tristearin}}{C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3} + 3\,H_2O = \underset{\text{Glycerin}}{C_3H_5(OH)_3} + \underset{\text{Stearinsäure}}{3\,C_{18}H_{36}O_2}.$$

Das Glycerin schmeckt süss und hat davon seinen Namen. Es ist in Wasser und Alkohol löslich, mit Fetten und Aether aber nicht mischbar. Es ist farblos, geruchlos, neutral. In wasserfreiem Zustande ist es für alle Schleimhäute und das Unterhautgewebe, ja selbst für die äussere Haut ein heftiges Gift, welches Entzündung und Nekrose bedingt. Aus diesem Grunde verlangt das Arzneibuch einen Wassergehalt des offizinellen Glycerins von 12—16%. In dieser Form wird es zu Glycerinsalben, Hautleimen, Gelatinen, Suppositorien und zu den sogen. Mikroklysmen verwendet. Auch dieses Präparat bedarf für innerliche Anwendung noch starker Verdünnung. Das Wesen der Glycerinwirkung besteht in Wasserentziehung. Wird den Zellen eines Territoriums das Wasser völlig entzogen, so sterben sie ab. Mikroklystiere bewirken durch den auf die Dickdarmschleimhaut gesetzten Reiz reflektorisch Peristaltik. Unter die Haut oder ins Blut gespritzt wirkt das Gl. blutkörperchenzerstörend und hämolytisch, so dass Hämoglobinurie eintreten kann. Auf das Centralnervensystem wirkt das gehörig verdünnte Gl. narkotisch, da es ja Alkoholcharakter besitzt. Jedoch tritt diese Wirkung nur bei abnorm grossen Dosen zu Tage. So wird von einem Kinde von 2½ Jahren berichtet, dass es binnen kurzer Zeit 300 g Gl. nahm und davon bewusstlos wurde, aber bald völlig genas. Meist machen solche grosse Dosen wässerige Stühle. Ein Teil des Gl. wird verbrannt und dient als Nahrungsmittel z. B. bei Diabetikern, welche sich Kaffee, Thee und Salat mittels Glycerin versüssen. Bei der normalen Fettverdauung entsteht bei jedermann freies Glycerin und wird verbrannt. Dass der Organismus Gl. disponibel machen kann, geht aus einem Versuche Munks hervor. Giebt man nämlich Hunden innerlich freie Fettsäuren, so finden sich diese nach der Resorption im Chylus zum grössten Teil als Glyceride vor, sind also vom Organismus mit freiem Gl. gepaart worden. Bei oftmaliger innerlicher Darreichung

von zu grossen Dosen Gl. entsteht chronischer Magendarmkatarrh. Ein Teil des unverbrannten Gl. kommt im Harn zur Ausscheidung. Nebenbei kann Harnzucker auftreten. — Der als Glykosal bezeichnete Monosalicylsäureglycerinester soll keinerlei Reizwirkungen für die Haut ausüben, auch wenn er unverdünnt lokal angewandt wird. Aus theoretischen Gründen ist dies nicht recht glaublich.

Lit. Siehe meine Zusammenstellung in Schm. Jb. Bd. **184**, 1879, p. 6. — J. Munk, Virch. Arch. Bd. **76**, **80**, **95** u. **123**. — Luchsinger, Pflüg. Arch. Bd. **11**, 1875 u. Med. Cbl. 1877, p. 1. — L. Lewin, Z. f. Biol. Bd. **15**, 1879, p. 243. — Nik. Tschirwinsky, ebenda **15**, 1879, p. 252. — Ustimowitsch, Pflüg. Arch. Bd. **13**, 1876, p. 453. — Plosz, ebenda Bd. **16**, 1877, p. 153. — Arch. f. Gyn. Bd. **23**, 1884, H. 2. — Afanassiew, Ber. über den Kongr. f. inn. Med. 1883 (Glycerinnephritis).

Anhang. Das **Trichlorhydrin** oder **Glycerylchlorid** $C_3H_5Cl_3$ besitzt erhebliche lokal reizende und Entzündung verursachende Wirkung auf Schleimhäute und auf das Unterhautzellgewebe.

Lit. Romensky, Pflüg. Arch. Bd. **5**, 1872, p. 565.

5. Thiodiglycolchlorid.

Das Thiodiglycolchlorid, welches auch zweifach Chlorschwefeläthyl genannt wird, und dem die Formel

$$S<\begin{matrix}CH_2CH_2Cl\\CH_2CH_2Cl\end{matrix}$$

zukommt, hat zwar keine praktische Bedeutung bis jetzt in der Toxikologie erlangt, ist aber theoretisch von Interesse, da es bei ganz neutraler Reaktion und bei sehr grosser chemischer Indifferenz nichtsdestoweniger Dämpfe entwickelt, welche nach Victor Meyer und nach Marmé im höchsten Grade entzündungserregend auf die Schleimhäute des Auges, der Nase, des Ohres, Pharynx, Larynx etc. wirken. Der Tod erfolgt durch Pneumonie. Subkutan injiziert verursacht es nach Leber auffallenderweise lokal keine Entzündung, wohl aber Pneumonie. Aufgepinselt veranlasst es Eiterung und Nekrose der Haut.

Lit. V. Meyer, Nachr. v. d. königl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen 1886, Nr. 20; Chem. Ber. **19**, Nr. 18; Göttinger gel. Nachr. 1887, Nr. 9. — Th. Leber, Ueber die Entstehung der Entzündung etc. (Leipzig 1891), p. 338.

6. Erdöle, Vaselin, Paraffine.

Seit Jahrzehnten kommen im Handel Präparate vor, welche Kohlenwasserstoffe enthalten und zum Teil Naturrohprodukte sind und zum Teil künstlich gewonnen werden. Hier und da erzeugen diese Präparate lokale Reizwirkung teils akuter, teils chronischer Art, welche uns zwingen, sie hier mit zu berücksichtigen. Das ihnen Gemeinsame, die Giftwirkung Bedingende ist ihre Lipoidlöslichkeit im Sinne von H. Meyer.

1. Das **Erdöl, Steinöl, Solaröl, Petroleum** wird seiner Herkunft nach als amerikanisches, russisches, galizisches, deutsches, elsässisches, italienisches, persisches, indisches bezeichnet und schwankt natürlich sehr in der Zusammensetzung. Im grossen und ganzen enthält es

Kohlenwasserstoffe der Methanreihe (amerikanisches), der Aethylenreihe und das russische reichlich aromatische Kohlenwasserstoffe. Die am leichtesten flüchtigen Anteile bilden der Petroläther, das Petrolbenzin, das Ligroin. Diese wirken rein narkotisch und werden deshalb später noch einmal erwähnt werden. Dann kommt das Leuchtpetroleum und alsdann die Rückstände, aus welchen das Vaselin, das Paraffin und die Schmieröle gewonnen werden. Einreibungen mit Petroleum sind ein nicht auszurottendes Volksmittel z. B. gegen Krätze, wobei regelmäßig Oedem, Hautentzündung, Dermatitis petrolica, ja selbst Albuminurie folgt. In den Erdöldistrikten Russlands und Amerikas hat man bei den berufsmässig mit diesem Stoffe sich beschäftigenden Arbeitern seit Jahrzehnten Hautkrankheiten gelegentlich auftreten sehen. Ein pennsylvanischer Arbeiter machte Lewin folgende Angaben. Junge und alte Personen werden dort bei dauernder Beschäftigung mit dem Petroleum hautkrank. Bei einigen tritt das Leiden schon nach einigen Wochen, bei anderen erst nach einem Jahre auf. Alle diejenigen Hautstellen werden befallen, welche mit Rohpetroleum oft in Berührung kommen, vornehmlich Hände, Arme, Oberschenkel, Kniee und Gesicht. Ohne Schmerzen und ohne Jucken entwickeln sich Pusteln, wie unsere Fig. 106 sie zeigt. Einige Pusteln heilen allmählich spontan, während andere sich neu bilden. Das gereinigte Oel hat die Wirkung am wenigsten, die Rückstände am stärksten. Nach Lewin geht der Entzündungsprozess von den Haarfollikeln und Talgdrüsen aus. Von dieser lokalen Wirkung ganz unabhängig ist eine resorptive, welche durch Trinken von Erdöl zu stande kommt und in Somnolenz und Narkose besteht. Bis 800 ccm des Oeles wurden getrunken. In einem dieser Fälle sollen mit dem Harne 21 ccm Oel wieder entleert worden sein, was natürlich irrig ist. Wohl aber finden sich Eiweiss und Zylinder im Harn. Die sonstigen Erscheinungen bestanden in brennendem Schmerz im Rachen, Magen und Darm, Erbrechen, Magenentzündung, Darmentzündung, Zittern, Ohnmacht, Narkose. Meist trat später Genesung ein. Nur 2 kleine Kinder starben. Die Sektion des einen ergab Reizungserscheinungen des Magendarmkanals.

Fig. 106.



Ein Stück der Ellenbogengegend des Armes eines Petroleumrückstandarbeiters (nach Lewin).

2. Unter dem Namen **Vaselin** kommt seit 1875 ein aus den

Rückständen des amerikanischen Petroleums gewonnenes Gemisch von **flüssigen** und **festen Paraffinen** (Paraffinum liquidum, P. molle, P. solidum) in den Handel, welches als Salbengrundlage rasch grossen Absatz fand und dazu führte, auch aus anderen Erdölrückständen solches natürliches Vaselin sowie durch Zusammenmischen von Paraffinum solidum und liquidum künstliches Vaselin herzustellen. Namentlich in den ersten zwei Jahrzehnten haben die Vaselinsorten nicht selten sofort zu Dermatitis Veranlassung gegeben; später gelang es durch sorgfältigere Reinigung, sie weniger reizend zu machen. Das Paraffinum liquidum ist mehrmals getrunken bezw. gegessen worden und hat dabei zu analogen Reizungen des Magendarmkanales geführt wie das Petroleum, sowie auch zu langdauernder Somnolenz. Eine Frau, welche absichtlich einen halben Tassenkopf Paraffinöl trank, bekam nach Carruthers heftige Magenschmerzen, Zittern der Zunge und der Hände, Erweiterung der rechten Pupille, blutiges Erbrechen, blutigen Stuhl, blutige Entleerung aus der Gebärmutter. Eine ganze Kompagnie Soldaten, welche mit Vaselinöl angerichteten Salat gegessen hatten, bekamen fast sämtlich Kopfweh, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall. Brötchen, welche unter Benutzung eines aus Petroleumrückständen hergestellten Mineralbrotöles gebacken worden waren, führten nach Dunbar zu einer Massenerkrankung, obwohl jedes Brötchen nur 1,5—3,0 g Oel enthielt. Die Erscheinungen bestanden in Uebelkeit, Koliken, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerz, Abgeschlagenheit, allgemeinen Glieder- und Muskelschmerzen. Schon 0,5 g des Oeles genügten, um bei Erwachsenen Störungen des Wohlbefindens hervorzurufen. Auch Vaselin wirkte nach Dunbars Versuchen innerlich ähnlich. Drei Kinder, welche wegen entzündetem Hals je einen halben Theelöffel Paraffinum molle (d. h. Vaselin) eingenommen hatten, bekamen 8—9 Stunden anhaltendes Erbrechen. Bekanntlich wird Paraffinum liquidum jetzt sehr oft als Vehikel zur intramusculären Einspritzung für Hydrargyrum salicylicum benutzt. Dabei kommen vereinzelt Lungenembolien vor, falls die Spritze zufällig in ein Blutgefäss geraten ist. Nach Voss wurden in Breslau unter 13671 Einspritzungen 15 sichere Embolien beobachtet. Flournoy beschreibt einen Fall, wo bei einem Kinde von 11 Monaten nach Einreibung des ekzematösen Kopfes mit Vaselin noch an demselben Tage Dyspnöe und der Tod eintrat. Die Sektion ergab Lungenödem und ausgedehnte Fettembolie der Lunge. Da man jetzt das festere Paraffin als Prothese in den Hodensack, unter die Nasenhaut etc. in grossen Mengen einspritzt, erhebt sich die Frage, ob ausser der Paraffinembolie noch andere Störungen eintreten können. In dieser Beziehung ist von Tierexperimenten zunächst eine Arbeit von Sobieranski zu erwähnen, der nicht nur Tiere längere Zeit mit Vaselin einrieb, sondern auch oftmalige Subkutaninjektionen machte und endlich das Mittel auch innerlich verabfolgte. Ein kleiner Hund, welcher binnen 9 Tagen 26 g Vaselin innerlich erhalten hatte, bekam starke Durchfälle und magerte erheblich ab. Mit Vaselin eingeriebene Kaninchen magerten rasch ab und gingen nach 15—29 Einreibungen zu Grunde, während Hunde bei analoger Behandlung gesund blieben. Mein Schüler Straume hat auch an Katzen mit innerlicher Darreichung und äusserlicher Einreibung von Paraffinum liquidum und von Vaselin Versuche angestellt.

Nach innerlicher Darreichung trat bei beiden Stoffen fast ausnahmslos Durchfall und häufig auch Appetitlosigkeit ein. Nach der Resorption kam es meist zu Somnolenz. Kaninchen waren gegen die Fütterung weniger empfindlich und Hunde am unempfindlichsten. So erklärt es sich, dass Dubois Vaselin für Hunde innerlich ungiftig fand. Der Harn der Straumeschen Katzen blieb normal. Sehr erhebliche Dosen (72—86 g Vaselin bezw. 27—107 g Paraffinum liquidum pro kg Katze) wirkten trotzdem letal. Es ist mir daher unverständlich, wie Stubenrath das Chesebrough-Vaselinöl, die amerikanischen Vaselinarten und auch das Paraffinum liquidum nach Versuchen an Katzen, Hunden und an sich selbst hat als ungiftig finden können. Selbst Dosen bis 5 g innerlich sollen bei Menschen keine Wirkung gehabt haben. Ich fand mit Straume, dass an Katzen selbst rein äusserliche Applikation Störungen des Wohlbefindens der Katzen (Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit etc.) herbeiführte. Unter allen Umständen möchte ich aus unseren Versuchen schliessen, dass Vaselin- und Paraffinpräparate innerlich ganz zu meiden, subkutan mit Vorsicht anzuwenden und äusserlich wenigstens nicht in zu grosser Ausdehnung und zu lange fort zu gebrauchen sind. Die letzte Behauptung zwingt mich zum Schluss noch auf den sogen. Paraffinkrebs oder Schornsteinfegerkrebs, wie ich ihn in der Volkmannschen Klinik wiederholt selbst gesehen habe, einzugehen. R. v. Volkmann hat wohl als erster auf das Vorkommen von Hautkrebs bei Arbeitern der Braunkohlenteer- und Paraffinindustrie aufmerksam gemacht, und da er den Verlauf der Hautaffektion bei Paraffinarbeitern in einer Weise beschrieben hat, die von jedem späteren Bearbeiter klassisch genannt wird, so lasse ich v. Volkmann selber reden: „Diese Leute, sobald sie nur einige Zeit in denjenigen Branchen gearbeitet haben, welche einen fortwährenden Kontakt mit den noch flüssigen oder breiigen Fabrikationsprodukten voraussetzen, boten fast ausnahmslos Erkrankungen der Hautdecken dar, die von ihnen selbst als ‚Teerkrätze‘ bezeichnet werden.“ . . . „Die Intensität und selbst die Form der Hauterkrankungen war in den verschiedenen Fällen je nach der individuellen Disposition, der grösseren oder geringeren Reinlichkeit der betreffenden Individuen und besonders nach der Art und der Dauer der Beschäftigung in der Fabrik sehr verschieden. Das, was sich in allen Fällen älteren Datums nachweisen liess, war eine vermehrte Anbildung von Epidermis und eine gesteigerte Thätigkeit der Talgdrüsen. Die Haut des Körpers wird spröde, trocken, pergamentartig oder selbst abschilfernd und rissig, wie man es in geringerem Masse leicht an den eigenen Händen bemerkt, wenn man sie längere Zeit hindurch mit stärkeren Karbolsäurelösungen (3—5 %) benetzt hat. Am ganzen Körper, wenn schon keineswegs überall gleichmässig, erscheint die Epidermis verdickt.“ Die Ausführungsgänge der Talgdrüsen sind erweitert. An einzelnen Stellen häufen sich die hyperplastischen, gewucherten Epidermiszellen und der vermehrt abgesonderte Hauttalg, und es entstehen namentlich an den Extremitäten, sowie am Scrotum kleine Epidermisknötchen oder unregelmässige Schilder und Krusten; zuweilen sitzt Schild an Schild, ähnlich wie bei Ichthyose. Ferner finden sich psoriasis- und akneartige Flecken, Papeln, selbst Beulen. In ihren leichtesten Formen wie ein syphilitisches Exanthem aussehend, erinnern sie in den schwersten fast an Erythema nodosum. An der Spitze

nässend, oft hochrot, glänzend, bei Druck schmerzhaft. Die grösseren Hautinfiltrationen sassen auf den Schulterblättern, dem Abdomen, den Oberschenkeln und namentlich am Scrotum. Die meisten Arbeiter gewöhnen sich mit der Zeit doch so weit an den Kontakt der fraglichen Stoffe, dass diese letzteren keine so heftige Reizung der Cutis mehr erzeugen, sondern statt der ausgesprochen entzündlichen, nur noch chronisch hyperplastische Prozesse veranlassen. . . . „Ist dieses erste akutere Stadium mehr oder minder überwunden und setzen die betreffenden Individuen ihre Arbeit in der Fabrik fort, so steigern sich bei hinreichender individueller Disposition und besonders bei mangelhafter Reinlichkeit die oben erwähnten und bisher nur in einer lebhafteren Epidermisbildung und Hauttalgproduktion bestehenden hyperplastischen Prozesse der Hautdecken an einzelnen Stellen bis zur Entwickelung multipler, warziger oder papillärer Bildungen, aus denen dann in einzelnen Fällen zuletzt wirkliche Krebse (Hornkrebse) hervorgehen.“ Volkmann hat diese Teer- resp. Paraffinkrebse in Analogie gebracht mit dem Schornsteinfegerkrebs der Engländer. Wie letzterer, so entwickelt sich auch der Teer- und Paraffinkrebs aus jahrelang bestehenden hyperplastischen, entzündlichen Zuständen der Cutis, aus vielgestaltigen chronischen Dermatiditen, welche bei den Arbeitern in Paraffinfabriken beobachtet werden. Die weiteren Publikationen über Paraffinkrebs sind bei Straume angeführt; hier muss ich sie übergehen.

Nachw. Was das chemische Verhalten der Paraffine im Organismus anlangt, so konnte Sobieranski sie z. B. in der Muskulatur nachweisen; ich verweise daher auf ihn betreffs der Einzelheiten der Abscheidung aus tierischen und menschlichen Organen. Sie sind in Aether löslich, unverseifbar. Man darf bei Analysen des Magendarminhaltes jedoch nicht ausser Acht lassen, dass auch in Pflanzen, wie z. B. in der Kamille und der Arnika, Paraffine vorkommen. Lassar giebt an, im Harn von Kaninchen, welche er mit Petroleum begossen hatte, eine harzartige Substanz gefunden zu haben, welche mittels Alkoholäther extrahiert werden konnte und deren wässerige Lösung mit Salpetersäure eine voluminöse Fällung gab. Auch Lewin konnte diese wahrnehmen; sie entwickelte beim Erwärmen mit der Säure einen „kienartigen“ Geruch. Beim Erhitzen löste sich die Fällung.

Lit. R. v. Volkmann, Ueber Teer-, Paraffin- und Russkrebs. In: Beiträge zur Chirurgie (Leipzig 1875), p. 370. — H. Tillmanns, D. Z. f. Chir. Bd. **13**, 1888, p. 519 (über dasselbe). — K. Schuchardt, Beitr. zur Entstehung der Karzinome. Habilit.-Schrift. Leipzig 1885. — G. Liebe, Schm. Jb. Bd. **235**, 1892, p. 44 (ein Fall von Paraffinkrebs). — A. Tuteur, Ein Fall von Paraffinkrebs. Kaiserslautern 1893. — O. Lassar, Virch. Arch. Bd. **72**, 1878, p. 132; Bd. **73**, 1878, p. 157 u. Bd. **77**, 1879, p. 157. — M. J. Moss, Louisville med. News 1880, p. 161. — Poincaré, Gaz. des hôp. 1883, Nr. 123. — J. G. Black, Australian med. Gaz. **3**, 1883, p. 100. — Robson, Lancet 1884, II, 8 nov. (Ekzeme und Oedeme nach Vaselin bei mehreren Personen). — R. Dubois, Gaz. des hôp. 1885, Nr. 134, p. 1067. — Duguet, ebenda p. 1885. — M. Reihlen, Bayr. ärztl. Int.-Bl. 1885, p. 417. — E. Jörss, Arch. der Pharmazie [3. Reihe] Bd. **23**, 1885, p. 302 (Resorption aus Vaselinsalben). — C. Engler & M. Böhm, Dinglers polyt. Journ. Bd. **262**, 1886, p. 468 u. 524 (über die chemische Natur des Vaselins). — H. Sh. Robinson, Brit. med. Journ. 1886, I, p. 296. — G. Vincent, ebenda 1886, I, p. 543. — Choay, Journ. de méd. de Paris 1886, p. 179. — L. Lewin, Ueber allgem. u. Hautvergiftung durch Petroleum, Berlin 1888 u. Virch. Arch. Bd. **112**, 1888, p. 35 (mit Tafel). — Mitchell, Americ. med. News 1888, p. 152 (über dasselbe). — Norderling, New York med. Rec. **34**, 1888, p. 64. — W. H. Sharp, Philad. med. News **53**, 1888, p. 150. — H. Elliot, Lancet 1888, II, p. 730. — E. Kiwull, Dorpater Arb. Bd. **3**, 1889, p. 39 (Dialysenversuche mit Vaselinsalben). — Arth. E. Luff, Mh. f. prakt. Dermat. Bd. **11**, 1890, p. 58 (Resorption von Medikamenten aus Salben). — A. Blaschko, D. m. W. 1892, Nr. 43, p. 965

(Paraffinembolie). — W. v. Sobieranski, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 329. — E. Juckuff, ebenda Bd. **32**, 1893, p. 124 (über die Verbreitung subkutan eingespritzter, mit den Gewebssäften nicht mischbarer Flüssigkeiten). — Otto Straume, Paraffinum liquidum und Vaselin; eine pharmakologische Studie. Diss. Dorpat 1894 (mit Lit.) — Fr. Hoffmann, Pharm. Rundschau **12**, 1894, p. 101 (Vaselin als Handelsmarke). — Dunbar, D. m. W. 1896, Nr. 3. — Carl Joseph, Ein Fall von Verg. durch Petroleum mit Berücksichtigung der Wirk. desselben auf den Organismus. Diss. Leipzig 1896. — Axel Johannessen, B. kl. W. 1896, Nr. 15 bis 16 (letale Petrolverg.). — Herm. Conrads, ebenda 1896, p. 982 (Petrolverg. bei Kindern). — C. Seydel, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1896, p. 453 (Petrolverg.). — Stubenrath, M. m. W. 1897, Nr. 24. — Gildemeister & Hoffmann, Die äther. Oele (Berlin 1899), p. 158 (Paraffine in äther. Oelen). — Voss, Dermatol. Zeitschr. 1904, Juli (Paraffinembolien).

Anhang. Unter **Vasogen** und **Vasol** versteht man ein Gemenge von Paraffinöl und Ammoniumoleat. Dieses Gemenge wird als Linimentgrundlage oft verwendet. **Naftalan** ist ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen mit Seife. Auch dieses Präparat dient als Grundsubstanz für Einreibungen.

7. Naphtalin und seine Derivate.

1. Aus der Reihe der aromatischen Kohlenwasserstoffe muss hier das **Naphtalin** $C_{10}H_8$ erwähnt werden. Es bildet sich bei der trockenen Destillation vieler organischer Substanzen und ist daher ein Hauptbestandteil des Steinkohlenteers. Es bildet glänzende weisse Blättchen, die zwar erst bei 218° sieden, aber schon mit Wasserdämpfen flüchtig sind. Es ist in Wasser unlöslich, wohl aber löslich in Alkohol, Aether, fetten Oelen. Es dient als Ausgangspunkt für die fabrikmässige Darstellung des Indigo. Seiner Billigkeit wegen wird N. statt Kampfer im Haushalt als Mottenschutzmittel benutzt und dabei gelegentlich von einzelnen Personen so reichlich eingeatmet, dass Kopfschmerz, Uebelkeit, Erbrechen entsteht. Fischers Mitteilung, in Kinderkliniken den Boden mit N. zu bestreuen, um Ansteckungen zu vermeiden, muss daher auf Widerspruch stossen. Als Arzneimittel ist N. ferner zeitweise infolge kritikloser Empfehlung innerlich und äusserlich verwendet worden und zwar äusserlich bei Krätze und Geschwüren und innerlich bei Typhus, Sommerdiarrhöen und gegen Darmwürmer. Gegen die innerliche Verwendung haben zuerst H. Pick und namentlich Rasmussen ihre warnende Stimme erhoben. Bei der äusserlichen Verwendung bewirkte es Hautentzündung und bei der innerlichen Magendarmreizung und nach der Resorption auch entzündliche Veränderungen der Ausscheidungsorgane, d. h. des uropoëtischen Apparates. Die Symptome bestanden in Brechdurchfall, Leibschmerz, Nierenschmerz, Harndrang, Strangurie, Hämaturie, Schmerzen in der Harnröhre, Ulcera und Gangrän an der Spitze der Harnröhre, Nephritis. Der Harn der Patienten wurde entweder braunrot entleert oder dunkelte wenigstens rasch nach und enthielt häufig Eiweiss und Cylinder. Während ich und einzelne andere Autoren schon Dosen von 1 g bei Hunden Appetitlosigkeit und Durchfall erregen sahen, will Testa dieser Tierart Dosen von 10 g täglich längere Zeit ohne Beeinträchtigung der Gesundheit verabfolgt haben. Subkutan will er Dosen von 4,0 (in Oel gelöst) Hunden ohne Schaden beigebracht haben; auch soll selbst bei längerer derartiger Vergiftung keine Albuminurie aufgetreten sein, während ich

sie schon nach kleineren Dosen meist nicht ausbleiben sah. Das N. wurde von Fischer im Hundeharn unverändert wiedergefunden, von anderen Autoren aber nicht. Bei Arbeitern, welche dem Staube und den Dämpfen von N. ausgesetzt waren, sahen Frank, Hanke, Silex und andere oberflächliche Hornhautveränderungen auftreten und zwar feinpunktierte Trübungen mit Bildung vielfacher Bläschen. Silex will auch tiefer gehende strichförmige Trübungen wahrgenommen haben. An Kaninchen haben Bouchard & Charrin schon vor 20 Jahren durch innerliche Darreichung von N. primäre Linsentrübung entstehen sehen. Dieser leicht und schnell erzeugbare Naphtalinkatarakt ist seitdem von vielen anderen Autoren wie Dor, Hess, Magnus, Panas, Kolinski, Curatulo, Faravelli, Klingmann, Mania & Ovio, Helbron etc. untersucht worden; aber erst Peters hat die Genese dieser Linsentrübung physiologisch-chemisch erklärt, indem er mit Hilfe der elektrischen Leitfähigkeitsbestimmung nachwies, dass der Salzgehalt des Kammerwassers zunimmt. Diese Zunahme soll bedingt sein durch anatomisch sichtbare Veränderungen der Ciliarepithelfortsätze, wie sie ganz ähnlich auch bei Mutterkornvergiftung (vergl. S. 610) vorkommen. Später hat mein Assistent Jürss für eine Anzahl der Tiere, welche Peters vergiftet hatte, auch durch Wägung des Aschenrückstandes diese Zunahme der Kammerwassersalze darthun können. Der erhöhte Salzgehalt schädigt die auf Osmose beruhende Ernährung der Linse. Sekundär kommt es auch zu Glaskörper- und Retinalveränderungen. Einlagerung von Krystallen chemisch unbekannter Art wurde im Glaskörper und in der Chorioidea wahrgenommen. — Ueber den Nachweis wird weiter unten mit gesprochen werden.

Lit. Augenwirkung. Bouchard, Revue clin. d'ocul. 1886, Nr. 7. — Bouchard & Charrin, Rec. d'ophthalm. 1887, p. 61. — Dor, Rev. gén. d'ophthalm. 1887, p. 1; Ann. d'ocul. **97**, 1887, p. 246; Compt. rend. de la soc. franc. d'ophthalm. 1887, p. 233. — C. Hess, Bericht über die 19. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg 1887, p. 54. — H. Magnus, Ther. Mh. 1887, Okt. — Panas, Bull. de l'ac. de méd. de Paris 1887, 8 févr.; Archives d'ophth. **7**, 1887, p. 97 u. 552. — Curatulo, Il Morgagni 1889, febbr. — J. Kolinski, Graefes Arch. Bd. **35**, 1889, H. 2; Archives de physiol. 1890, Nr. 2. — H. Magnus, Graefes Arch. Bd. **36**, 1890, p. 150. — Herm. Snellen, Netzhautveränderungen durch Naphtalin. Diss. Utrecht. — Faravelli, Annali di ottalmol. di Quaglino **22**, 1893, 1. — Klingmann, Virch. Arch. Bd. **149**, 1897, H. 1. — E. Ulry, Recherches sur la nutrition de l'oeil et la cataracte naphtalinique. Thèse de Bordeaux 1897. — G. Mania & G. Ovio, Archivio di ottalmol. **6**, 1898, p. 69. — E. Ulry, Archives d'ophthalm. **18**, 1898, p. 145. — Jos. Helbron, Z. f. Augenhk. 1899, p. 433. — W. Uhthoff, Graefe-Saemisch Handb. d. ges. Augenhk. II. Aufl., Lief. 32—34, p. 128 (daraus vorstehende Lit.). — Peters, Kl. Mbl. f. Augenhk. Bd. **39**, 1901; Korresp.-Bl. des Allg. Mecklenb. Aerztevereins Nr. 224, Kl. Mbl. f. Augenhk. Jg. **42**, 1904 (siebenter Beitrag zur Pathologie der Linse). — Sala, Sitz.-Ber. der ophth. Ges. in Heidelberg Jg. 1902; Kl. Mbl. f. Augenhk. Bd. **41**, 1903 (N. verändert die pigmentierten und kubischen Epithelien des Ciliarkörpers sowie die Pigmentepithelien der Netzhaut, und zwar sehr frühzeitig). — Rich. Niewerth, Die elektrische Leitfähigkeit des Humor aqueus. Diss. Rostock 1904. — N. Hikida, Ueber die Veränderungen im Kaninchenauge durch Härtung, Kadaverzustand und Naphtalinverg. Diss. Rostock 1905. — L. Lewin & H. Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln und Giften auf das Auge. Berlin 1905.

Sonstige Wirkungen. E. Fischer, La naphtaline en médecine et en agriculture. Étude spéciale sur son action parasiticide utilisée pour la destruction du Phylloxera. Strasbourg 1882. — Derselbe, B. kl. W. 1882, Nr. 8—9 (N. hat sich als Wundantisepticum in der chirurg. Klinik zu Strassburg „vorzüglich bewährt"). — Rydygier, B. kl. W. 1883, Nr. 16 (N. wird seiner „geringen Gefähr-

lichkeit“ wegen zum Wundverband empfohlen). — Fronmüller, Memorabilien 1883, Nr. 5, p. 257 (das N. ergiebt äusserlich „überraschende Heilerfolge“ und wird innerlich bei Husten empfohlen). — M. J. Rossbach, Verhdl. des III. Kongr. f. innere Med. 1884, p. 199; Wiener med. Ztg. 1884, Nr. 29, p. 461; B. kl. W. 1884, Nr. 42, p. 665 u. Nr. 46, p. 729 (N. kann „in grossen Dosen ohne Schaden“ innerlich gereicht werden). — B. Testa, Riv. clin. di Bologna 1884, agosto, p. 706. — M. J. Rossbach, B. kl. W. 1885, Nr. 19, p. 213 (trotz Widerspruchs anderer wird N. von neuem in Dosen bis 7 g täglich innerlich empfohlen). — H. Pick, D. m. W. 1885, Nr. 10, p. 149. — Rasmussen, Virch. Jbt. 1885, I, p. 432. — Penzoldt, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 34 (Naphtalinharn). — Lesnik & Nencki, ebenda Bd. **24**, 1888, p. 164 (über dasselbe). — G. Edlefsen, ebenda Bd. **52**, 1905, p. 429 (über dasselbe). — J. A. Otte, Med. Record 1898, 30 april, p. 641 (0,5 g N. wirkte bei Otte schwer toxisch).

2. **Monobromnaphtalin** und **Monochlornaphtalin** wurden von Kuckein an Hunden verfüttert; namentlich das erstere macht profuse Durchfälle und bringt die Tiere sehr herunter. Die Hauptmenge beider Stoffe erscheint im Harn unoxydiert und zwar in einer durch Salzsäure zerlegbaren Verbindung.

Lit. Rob. Kuckein, Ueber das Verhalten des α-Monobromnaphtalins und α-Monochlornaphtalins im Stoffwechsel des Hundes. Diss. Königsberg 1898. — F. Reverdin & H. Fulda, Tabellarische Uebersicht der Naphtalinderivate, 2 Bde., Basel 1894 (rein chemisch).

3. **Naphtole und deren Derivate.** Durch Hydroxylierung des Naphtalins entstehen die beiden Naphtole $C_{10}H_7OH$. Von ihnen ist namentlich das **α-Naphtol** stark giftig. Das von Kaposi 1881 als weniger giftig erkannte und daher als relativ harmloses Hautmittel eingeführte **β-Naphtol** ist, trotzdem Shoemaker es als ganz ungiftig bezeichnet, hier doch zu nennen, da es ausser starken Reizwirkungen für Haut und Schleimhäute auch heftige resorptive Wirkungen auf das Blut, auf das Centralnervensystem und auf die Niere entfaltet. Für Kaninchen und Mittelhunde sind nach Neisser Dosen von 1,0 bezw. 1,5 tödlich. Ich habe mit meinem Schüler Willenz die Wirkung auch auf Frösche, Ratten, Katzen und Pferde geprüft, welche Tierarten sich keineswegs gleichartig verhalten. Katzen bekommen sehr leicht danach Hämoglobinurie, Hunde fast nie. Katzen, Frösche, Ratten, Pferde bekommen ferner epileptiforme heftige Krämpfe, Hunde fast nie. Reizungen des Magendarmkanals traten nach innerlicher Darreichung bei allen Warmblütern ein. Während Katzen schon nach kleinen Dosen sterben, fanden wir Hunde im Gegensatz zu Neisser und Kunkel ganz ungemein unempfindlich. Selbst nach Subkutaninjektion von 4 g kam es bei Mittelhunden (von 10 kg) nicht einmal zu Albuminurie, sondern nur zu vorübergehender Somnolenz. Das unreine Naphtol erwies sich uns in Uebereinstimmung mit Shoemaker viel giftiger als das reine β-Naphtol. Die von Kaposi bei Hautkrankheiten inaugurierte Anwendung des β-Naphtols erfordert energische Einreibung des ganzen Körpers mit dem in 10—15%ige Salbenform gebrachten Mittel. Dabei wird es naturgemäss reichlich resorbiert. Es ist daher gar nicht zu verstehen, dass Kaposi bei weit über 100 solchen Patienten nur ein einziges Mal Intoxikation, bestehend in Hämoglobinurie, Ischurie, Erbrechen, Bewusstlosigkeit und eklamptischen Anfällen, wahrnahm. Lewin, welcher einen Krätzkranken mit 15 g Naphtol hatte einreiben lassen, sah bei ihm unter Frösteln ein variola-

ähnliches Ekzem auftreten, dem nach 14 Tagen akute Nephritis mit Albuminurie folgte. Lesser sah ebenfalls akute Nephritis eintreten. Fronmüller sah drei wegen ausgedehnter Verletzungen mit Naphtol behandelte Patienten unter Fieberfrost an Albuminurie erkranken; der eine bekam sogar auch noch maniakalische Anfälle. Baatz behandelte einen 8jährigen und einen 6jährigen Knaben wegen Skabies mit 2%iger β-Naphtolsalbe, und zwar erhielt der ältere im ganzen 4 g, der jüngere 3 g des Mittels. Nach 20 Tagen erkrankten beide unter akuter Nephritis mit Oedemen. Der jüngere starb und die Sektion bestätigte die Diagnose. Eine Mischung von 1 Teil β-Naphtol + 2 Teilen Kampfer wird beim Verreiben flüssig. Diese Flüssigkeit wird als **Naphtolkampfer,** Naphtolum camphoratum, in Frankreich vielfach therapeutisch angewandt. Guinard konnte 11 Todesfälle durch dieses Mittel aus der Litteratur zusammenstellen und erlebte selbst den zwölften, auf Grund dessen er das Mittel gänzlich verwirft. Calot jedoch bestreitet dies absprechende Urteil und behauptet, bei Gelenktuberkulose sei der Naphtolkampfer als Injektionsmittel allen anderen vorzuziehen. Die erlaubte Dosis sei 2—15 Tropfen beim Kinde und 20—30 Tropfen beim Erwachsenen. Cazin & Hallion wollen das Mittel nur in sehr kleinen Mengen injiziert wissen, da sie es bei Tieren selbst nach nur äusserlicher Anwendung giftig wirkend fanden. — Die von Willenz geprüfte **Oxynaphtoësäure** wirkt auf Schleimhäute noch stärker reizend als Naphtol. Das **Naphtybenzoat** oder **Benzonaphtol** $C_6H_5CO . O(C_{10}H_7)$ hat bisher noch keine ernsten Intoxikationen hervorgerufen. Es dient als Darmantisepticum. An Tieren wirkt es dem Naphtol ähnlich, nur schwächer; an Menschen sah Kuhn danach Durchfälle auftreten. **Asaprol** oder **Abrastol** ist **naphtolsulfosaurer Kalk;** es macht nur geringe lokale Reizerscheinungen, wohl aber verursacht es noch wie Naphtol Krämpfe. Es ist gegen Rheumatismus besonders in Frankreich therapeutisch verwertet worden (Dujardin-Beaumetz, Stackler). — Der **Naphtoläthyläther** $C_{10}H_7O . C_2H_5$ riecht nach Orangenblüten und dient unter dem Namen **Nerolin** als Parfüm. — Das von Herter soeben untersuchte **naphtachinondisulfonsaure Natrium** hat zwar grosses theoretisches Interesse, ist aber relativ ungiftig. Es kann nach Herter bei Indolvergiftung als Antidot verwendet werden. — Ueber **Alphol** und **Betol** siehe S. 140.

Nachw. Naphtalin geht bei Menschen und Tieren zum Teil in Naphtol über, ganz analog dem Uebergange des Benzols in Phenol. Dieses gebildete Naphtol, sowie das eingegebene oder eingeriebene Naphtol erscheint im Harne nach Edlefsen zum grösseren Teile an Glukuronsäure, zum kleineren an Schwefelsäure gebunden. Die Anwesenheit der β-Naphtolglukuronsäure wird bewiesen 1. durch den Eintritt einer intensiven Rotfärbung des Harns auf Zusatz von Eisessig und Natriumnitrit, 2. durch die Entstehung von β-Naphtochinon bei der Behandlung des Harns mit Salzsäure und Chlorkalk, 3. durch das Auftreten einer blauen Fluorescenz nach Zusatz von Ammoniak oder Kalilauge zum Harne. Dafür spricht auch 4. das Freiwerden einer grösseren Menge von β-Naphtol beim Kochen mit wenig Eisessig und schon bei Einwirkung von Eisessig in der Kälte. Nach Einführung von Benzonaphtol in kleinen und mittleren Dosen (0,6—0,9—1,2 g) wird das β-Naphtol nicht als Glukuronsäure, sondern immer nur als Aetherschwefelsäure ausgeschieden. Zu seinem Nachweise ist die vorherige Trennung aus dieser Verbindung erforderlich, die sich in der Regel nur durch Kochen mit Salzsäure, in einzelnen Fällen jedoch auch teilweise durch Kochen mit Eisessig bewirken lässt. Das frei gewordene β-Naphtol lässt sich der sauren Flüssigkeit durch Ausschütteln mit Aether entziehen und in der ätherischen Lösung

nach deren Vermischung mit verdünntem Alkohol durch die Behandlung mit Chlorkalk und die nachfolgende Resorcinprobe mit Sicherheit und ohne Schwierigkeit auch in der kleinsten Harnmenge nachweisen. In alkoholischer Lösung entsteht auf Zusatz von metallischem Natrium nach Schiller-Tietz intensive blaugrüne Fluorescenz, falls α-Naphtol, und blauviolette, falls β-Naphtol anwesend ist.

Lit. Kaposi, W. m. W. 1881, Nr. 22—24. — Neisser, Med. Cbl. 1881, Nr. 30, p. 545. — J. Mauthner, Wiener med. Jb. 1881, p. 201 (über das Verhalten des Naphtols nach Applikation auf die Haut). — Edm. Lesser, Vj. f. Dermatol. 1883, p. 27. — S. Lustgarten, Med. Cbl. 1883, Nr. 7, p. 104 (Nachweis). — Shoemaker, Boston med. and surg. Journal 1883, Nr. 8, p. 440. — Nencki & Lésnik, Chem. Ber. **19**, 1886, p. 1534 (Verhalten im Organismus, Nachweis). — G. Willenz, Ther. Mh. Bd. **2**, 1888, p. 20, 67 u. 116. — Max Baatz, Inn. Cbl. 1894, Nr. 37, p. 857. — Nélaton, Virch. Jbt. 1893, I, p. 409 (Verg. durch Naphtolkampfer). — Kirmisson, ebenda p. 409 (2 solche Fälle). — Gérard-Martin, ebenda p. 409 (7stündige Konvulsionen nach Naphtolkampfer). — Monod, ebenda p. 409 (Ohnmacht danach). — Dujardin-Beaumetz & Stackler, ebenda p. 409. — F. Kuhn, D. m. W. 1894, Nr. 19, p. 444. — Schiller-Tietz, Arch. der Pharmazie Bd. **236**, 1898, p. 542. — Stern, Ther. Mh. 1900, März (letale Naphtolverg. bei einer Krätzkur). — Cazin & Hallion, W. kl. W. 1904, Nr. 52. — Guinard, M. m. W. 1905, p. 149. — G. Edlefsen, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 429. — C. A. Herter, Journ. of exp. Med. **7**, 1905, Nr. 1, p. 80.

Ueber die **Naphtolfarbstoffe** ist schon S. 42 gesprochen worden.

Zweite Abteilung.

Blutgifte.

Wir haben auf S. 1 dieses Bandes bereits besprochen, dass wir drei grosse Gruppen von Giften zu betrachten haben. Im vorstehenden haben wir diejenigen abgehandelt, deren Wirkung meist durch schwerere anatomische Veränderungen ausgezeichnet ist. Später werden wir diejenigen kennen lernen, welche oft genug gar keine anatomischen Veränderungen verursachen. Als Uebergang dazu betrachten wir die Blutgifte, welche zwar auch ein Gewebe primär verändern, aber ein flüssiges, nämlich das Blut. Ob man solche Veränderungen anatomische nennen soll oder nicht, darüber kann man streiten. Sekundär machen übrigens die Blutgifte oft sehr hochgradige anatomische Veränderungen, welche sich durch Gerinnungen, Gefässzerreissung, Embolisierung oder durch Ausscheidung der im Blute angehäuften Schlacken und abnormen Stoffwechselprodukte erklären. Die Zahl der Blutgifte ist in den letzten Jahren durch die Ehrlichsche Versuchsmethodik ganz ausserordentlich gestiegen, so dass wir nicht daran denken können, sie alle abzuhandeln, namentlich da die grössere Zahl derselben nur theoretisches oder mehr bakteriologisches als toxikologisches Interesse hat. Um die uns hier angehenden experimentellen Arbeiten richtig zu beurteilen, sei im voraus bemerkt, dass nicht wenige Blutgifte auf Pflanzenfresser ganz anders wirken als auf Fleischfresser, sowie dass die beiden zu Experimenten am häufigsten benutzten Fleischfresser, der Hund und die Katze, sich, wie wir z. B. beim Naphtol (S. 674) sahen, auch wieder nicht gleichartig verhalten, und dass daher der Schluss von nur einer Tierspezies auf den Menschen ein voreiliger ist. — Eine ganze Anzahl von Stoffen, welche neben einer Wirkung aufs Blut noch andere hervorstechendere Wirkungen besitzen, haben wir im vorstehenden bereits abgehandelt. Wir können dieselben hier nur beiläufig nochmals erwähnen.

Zum Verständnis des nachfolgenden ist durchaus erforderlich, dass der Leser sich mit dem, was in Bd. I, S. 92—107 und S. 156—163 über Blut gesagt worden ist, vorher vertraut macht. Dem dort Gesagten ist auf Grund seit jener Zeit erschienener Arbeiten noch einiges nachzutragen, was wir hier sofort besprechen wollen, ehe wir die Gifte im einzelnen abhandeln.

Ueber Blutalkalescenz ist in Bd. I, S. 271 und namentlich S. 278—279 gesprochen worden. Seitdem hat O. Kose[1]) die Methoden der Alkalescenzbestimmung nachgeprüft und gefunden, dass die von A. Loewy[2]) benutzte Titration die zuverlässigsten Resultate liefert. Eine von Engel vorgeschlagene Modifikation dieser Methode giebt zu hohe Werte. Kose stellte an Kaninchen von neuem fest, dass blutkörperchenlösende Gifte, wie Glycerin (vergl. S. 666), Pyrogallol und Pyrodin die Alkalescenz herabsetzen. Staphylotoxin und Diphtherietoxin ergaben nur geringe Abnahme der roten Blutkörperchen und dementsprechend auch nur kurz vor dem Tode Alkalescenzverminderung. Bei mit Anämie verlaufenden Krankheiten fand er die Alkalescenz um so niedriger, je kleiner die Zahl der roten Blutkörperchen war. Da aber bei diesen Krankheiten keine Hämolyse stattgefunden hat, will er die Hypothese von Kraus, dass der Zerfall der roten Blutkörperchen die Alkalescenz herabsetze, dahin modifizieren, dass nicht nur der Zerfall, sondern auch der Mangel an Erythrocyten geringe Alkalinität bedinge. Dazu stimmt zwar nicht, dass bei Chlorose die Alkalescenz schon von verschiedenen älteren Autoren, wie z. B. von E. Peiper[3]), erhöht gefunden worden ist; aber D. A. Burmin[4]) und andere fanden in der That eine Verminderung des Alkalescenzgehaltes des chlorotischen Blutes. Theoretisch recht wichtig sind die Untersuchungen von G. Galeotti[5]) über die Blutalkalescenz auf dem Gipfel des Monte Rosa in Vergleich zu der in Turin gefundenen. An sich selbst sowie an Kaninchen, Hunden und Affen fand dieser Autor in jener Höhe eine Abnahme der Blutalkalinität von 36—44^0. Eine Abnahme von 13—15^0 fand er auch in Turin an 2 Hunden nach der Einatmung einer an Sauerstoff künstlich verarmten Luft. Er bezieht daher die Alkalescenzabnahme auf den bei Abnahme des Barometerdruckes auf Bergspitzen eintretenden verminderten Partialdruck des Sauerstoffes. Er weist darauf hin, dass bei ungenügender Sauerstoffmenge nach anderen Forschern Fettsäuren und Milchsäure im Blute auftreten und die Alkalinität herabdrücken. Gerade ebenso wirke auch die Verminderung des Barometerdruckes.

Hinsichtlich der Methodik der Alkalinitätsbestimmung sei zum Schluss noch darauf hingewiesen, dass in Frankreich sich das Verfahren von Aug. Lumière, Louis Lumière & Henri Barbier[6]) einbürgert. Wenn die bis vor kurzem ausgeführten Bestimmungen untereinander noch sehr abweichend waren, so hatte dies folgenden Grund. Titriert man Blut direkt mit Säure bis zur Neutralität, so ist es wegen der Eigenfarbe des Blutfarbstoffes schwer, den Farbenumschlag der Indikatoren zu erkennen. Leichter wird diese Erkennung, wenn man das Blut mit einem bekannten Ueberschuss von Säure versetzt und bis zur Neutralität zurücktitriert. Dabei wird natürlich nicht nur die Alkalescenz der anorganischen Basen, sondern auch ein Teil

---

[1]) Inn. Cbl. 1904, p. 980. Vergl. Landau, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 271.
[2]) Pflüg. Arch. Bd. **58**, 1894, p. 462 und D. m. W. 1895, Nr. 33, p. 526.
[3]) Virch. Arch. Bd. **116**, 1889, p. 337.
[4]) Malys Jbt. Bd. **25**, 1895, p. 163.
[5]) Alt: R. Accad. dei Lincei [5] **12**, 1903, p. 646; Chem. Cbl. 1904, I, p. 598.
[6]) Compt. rend. **133**, 1901, p. 692.

der gesamten Basicität mit bestimmt, welche den Eiweissstoffen und den „nicht alkalischen Basen" des Blutes, wie z. B. dem Harnstoffe, zukommt. Dieser Einfluss steigt, wie Karfunkel[1]) gefunden hat, mit dem Ueberschuss der zugesetzten Säure. Es ist daher notwendig, die abgemessenen Blutmengen stets mit einem proportionalen Säurevolumen zu versetzen. Der Fehler der mitbestimmten Basicität wird dadurch zwar nicht ausgeschaltet, aber doch wenigstens auf einen sich immer gleichbleibenden Bruchteil der von organischen Stoffen bedingten Basicität herabgedrückt. Weiter wollen unsere Autoren als schärfsten Indikator die Jodometrie einführen, indem sie entsprechend der Gleichung

$$\underset{\text{Jodkalium}}{5\,KJ} + \underset{\text{jodsaures Kalium}}{KJO_3} + \underset{\text{Salzsäure}}{6\,HCl} = \underset{\text{freies Jod}}{6\,J} + \underset{\text{Chlorkalium}}{6\,KCl} + \underset{\text{Wasser}}{3\,H_2O}$$

den Ueberschuss der Salzsäure zurücktitrieren.

Wie die Alkalescenz des Blutes durch Gifte verändert wird, so ist auch ein Einfluss von Giften auf den Zuckergehalt des Blutes (Glykämie) und auf das den Zucker zersetzende glykolytische Enzym unzweifelhaft vorhanden. Ueber die Genese des Phloridzindiabetes ist S. 594—597 ausführlich geredet worden. Hier sei nachgetragen, dass nach G. Fischera[2]) bei mit Phloridzin vergifteten Hunden trotz intensivster Zuckerausscheidung im Harn keine Abnahme des Glykogens an seinen gewohnten Lagerstätten, sondern im Gegenteil Zunahme desselben eintritt. Es gelangt ferner bei dieser Vergiftung auch in den Henleschen Schleifen und in den geraden Harnkanälchen zur Ablagerung. Bei Pankreasexstirpation kommt es dagegen zum vollständigen Schwunde des Glykogens. Ob unter der Einwirkung von Phloridzin bei gleichzeitiger Darreichung von Asparagin eine Zuckersynthese aus Säureresten des Asparagins vorkommt, konnte Knopf[3]) nicht sicher entscheiden, hält sie aber für möglich.

Dem S. 322 über Urandiabetes Gesagten ist hinzuzufügen, dass R. Lépine & Boulud[4]) bei 2 Hunden die Genese der Zuckerausscheidung bei dieser Vergiftung untersucht und gefunden haben wollen, dass dieses Metall keine Hyperglykämie macht, so dass lediglich eine grössere Durchlässigkeit der Niere für Zucker angenommen zu werden brauche.

Der jetzt im Vordergrund des Interesses stehende Adrenalindiabetes, welcher S. 507 schon erwähnt wurde, wurde von Noel Paton[5]) und anderen weiter studiert. Er lässt sich bei allen üblichen Versuchstieren erzeugen. Paton konnte ihn sogar noch an Gänsen und Enten nach Exstirpation des Pankreas hervorrufen, d. h. es tritt durch Adrenalin eine Steigerung der Pankreasdiabetes ein. Der Adrenalindiabetes beruht nicht etwa nur auf vermehrter Glykogenumwandlung, denn er tritt auch bei glykogenfrei gemachten Tieren auf. Ein

---

[1]) M. m. W. 1896, p. 669. Vergl. C. Schultz-Schultzenstein, Ueber eine neue klinische Methode zur Bestimmung der Alkalescenz des Blutes, sowie über die Darstellung der β-Oxybuttersäure aus diabetischem Harn. Diss. Göttingen 1895.

[2]) Zieglers Beiträge Bd. **36**, 1904, p. 273.

[3]) Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 123.

[4]) Revue de méd. **24**, 1904, p. 1.

[5]) Journ. of Physiology **29**, 1903, p. 286 u. **32**, 1904, p. 59.

Teil der Adrenalindiabetes kommt auf Zuckerbildung aus Eiweiss. Ein Sinken des Blutzuckers tritt nach Adrenalin nicht ein, wohl aber höchst wahrscheinlich eine Zunahme.

Lépine & Boulud[1]) wollen gefunden haben, dass beim Durchgang des Blutes durch den Lungenkreislauf sowohl Bildung als Zerstörung von Blutzucker vor sich gehe, aber die Zuckerbildung sei überwiegend. Lépine[2]) hat ferner nachgewiesen, dass in dem dem Arteriensystem des Hundes entnommenen Blute bei sterilem 1stündigem Erwärmen auf 39° mindestens 30% des bei der Entnahme vorhandenen Blutzuckers glykolytisch zerstört werden. Das diesen Fermentprozess bedingende Enzym ist in den Leukocyten enthalten und wirkt nur bei Sauerstoffanwesenheit. Fluornatrium und andere Antiseptica verlangsamen seine Wirkung, heben sie aber nicht auf. Zunahme der Blutalkalescenz steigert die Wirksamkeit des Enzyms, während Asphyxie, Gehirnerschütterung und namentlich Pankreasexstirpation die Glykolyse herabsetzen, sie aber nach Lüthje[3]) nicht ganz aufheben. Reizung des Pankreas vermehrt umgekehrt die Zuckerzersetzung. Die Langerhansschen Inseln (vergl. Bd. I, S. 267) sind für das Zustandekommen der Glykolyse von Bedeutung. Bei zuckerkranken Menschen ist die Glykolyse vermindert. Nach F. Blumenthal[4]) findet sich das glykolytische Enzym nicht nur im Blute, sondern in den Zellen verschiedener, möglicherweise aller Gewebe, fehlt aber bei schwerem Diabetes in der Leber. Bei der Glykolyse entstehen nach Lépine Fettsäuren, Kohlensäure und Alkohol. Bei der Zerlegung der Hexosen im Organismus der Pflanzen durch die sogen. anaerobe Atmung verläuft nach der jetzigen Auffassung der Botaniker[5]) der glykolytische Prozess in zwei Phasen, welche durch die Formeln

$$\text{I.}\quad \underset{\text{Hexose}}{C_6H_{12}O_6} = 2\,\underset{\text{Milchsäure}}{C_3H_6O_3}$$

$$\text{II.}\quad \underset{\text{Milchsäure}}{C_3H_6O_3} = \underset{\text{Alkohol}}{C_2H_5OH} + CO_2$$

ausgedrückt wird. Das das Zwischenprodukt, d. h. das die Gärungsmilchsäure (cf. S. 102) bildende Enzym gelang es z. B. aus Kartoffeln, Zuckerrüben, Gurken darzustellen. Es wird als Lactolase bezeichnet. Im lebenden Pflanzenkörper wird der gebildete Alkohol durch andere Enzyme rasch weiter umgewandelt, so z. B. durch Oxydasen zu Essigsäure und zu Ameisensäure oxydiert.

Von anderen Enzymen des Blutes hat die von A. Clerc[6]) und anderen genauer untersuchte Lipase in letzter Zeit an Bedeutung gewonnen. Lipasen, d. h. fettspaltende Enzyme kommen bei Mikroben, bei höheren Pflanzen (z. B. im Ricinussamen), bei wirbellosen Tieren und bei Wirbeltieren vor. Beim menschlichen Fötus treten sie im

---

[1]) Compt. rend. **137**, 1903, p. 475.
[2]) Semaine méd. **23**, 1903, Nr. 48.
[3]) M. m. W. 1903, Nr. 36.
[4]) D. m. W. 1903, Nr. 51.
[5]) Ber. d. Deutsch. botan. Ges. 1904, p. 460.
[6]) Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. Thèse de Paris 1902. — Ch. Achard & A. Clerc, Arch. de méd. exp. et d'anat. pathol. **14**, 1902, p. 809.

5. Monat auf, sind aber weniger wirksam als die der Mutter. Ausser im Blute finden sich bei Menschen und Säugetieren Lipasen in der Lymphe, in der Ascitesflüssigkeit, in pleuritischen Exsudaten, im Liquor cerebrospinalis, im Inhalt von Hydatidencysten, in den meisten Bauchorganen, im Knochenmarke, in vielen fetthaltigen Geweben (Bitny-Szlachto), aber nicht im Harn. Die Blutlipase ist nach Clerc eisenhaltig. Sie findet sich im Serum und in den weissen Blutkörperchen. Ihre Menge schwankt bei gesunden Individuen nur innerhalb sehr enger Grenzen. Man nennt diesen Zustand Ortholipasie. Hyperlipasie besteht bei Diabetes der Fettleibigen und zwar kann die Steigerung der Enzymmenge über 90% betragen. Hypolipasie, d. h. Abnahme bis um 75%, kommt bei Diabetes der Mageren, bei schweren Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, und bei Kachexien vor. Antipyrin setzt die Menge der Blutlipase herab, Pilokarpin steigert sie beträchtlich. Phosphor, Arsen und Diphtherietoxin bedingen erst eine Steigerung, dann eine Herabsetzung des Lipasengehaltes des Blutes. Atropin, Strychnin etc. haben auf die Blutlipase keine Einwirkung. Die gelöste Lipase des Blutes entstammt nach Clerc nur teilweise den Leukocyten. Bei der Methodik der Bestimmung der Lipase verfuhr Clerc nach den Angaben von Hanriot[1]), während M. Doyon & Alb. Maurel[2]) nach Duclaux[3]) verfuhren. Maurice Arthus[4]) benennt die Blutlipase Monobutyrase, weil sie gewöhnliche Fette nicht spalte, wohl aber das Monobutyrin. Die Methode von Hanriot besteht nämlich im wesentlichen darin, dass eine titrierte Lösung von Monobutyrin bei 40° C. von einem abgemessenen sterilen Blutserumquantum zersetzt und die freigewordene Säure mit titrierter Natriumkarbonatlösung neutralisiert wird. Dass der Prozess der lipatischen Fettspaltung sich auch umkehren, d. h. in Bildung eines Glycerides aus Glycerin und freien Fettsäuren verwandeln lässt, hat M. R. Berniazone[5]) bewiesen. Eine Skala der lipolytischen Kraft des Serums verschiedener Tierarten hat Hanriot aufgestellt. Sie ergiebt, in Zahlen ausgedrückt, folgende Werte: Aal 155, Ente 32, Hund 23, Esel 16, Pferd 14, Mensch 12, Meerschwein 11, Kaninchen 11, Hammel 9, Hummer 0.

Von Arbeiten, welche die rein chemischen Veränderungen des Blutes bei der Immunisierung gegen bakterielle Toxine untersuchen, kenne ich nur die von Butjagin[6]). Dieser Autor fand, dass das Blut von Pferden, welche der Immunisierung gegen Diphtherie unterworfen werden, entsprechend der Anhäufung von Diphtherieantitoxin folgende Veränderungen erfährt: im defibrinierten Blute nehmen der Trockenrückstand, das spezifische Gewicht, das Hämo-

---

[1]) Arch. de physiol. **30**, 1898, p. 797 u. 1902, p. 289; Compt. rend. **134**, 1902, p. 1363; Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 1902, p. 182, 655, 977.

[2]) Compt. rend. **134**, 1902, p. 621, 1002, 1254 u. **135**, p. 54; Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 1902, p. 243, 498, 614, 1038, 1524; Journ. de physiol. **4**, 1902, p. 656.

[3]) Traité de microbiologie **4**, 1902, p. 608, citiert nach Maly Jbt. **32**, 1902, p. 284.

[4]) Journ. de physiol. **4**, 1902, p. 56; Compt. rend. de la soc. de biol. **54**, 1902, p. 381.

[5]) Atti della società ligurtica **11**, 1900, H. 4; Malys Jbt. **32**, 1902, p. 289.

[6]) Hygien. Rundschau Jg. **12**, 1902, Nr. 23, p. 1193.

globin, die Alkalescenz und die Masse der roten Blutkörperchen zu, während die Resistenzfähigkeit der roten Blutkörperchen abnimmt. Das Serum des Blutes solcher immunisierten Pferde weist eine Zunahme des Trockenrückstandes und des Eiweissgehaltes auf, während die Aschenmenge nicht nur nicht zugenommen, sondern abgenommen hat. Diese Verminderung der Serumasche betrifft namentlich das Chlornatrium, während die Kalisalze darin vermehrt sind.

Von zusammenfassenden klinischen Büchern über Blutuntersuchung, welche für den praktischen Arzt bestimmt sind, sei hier noch ausser den schon früher erwähnten das von W. Türk[1]) genannt. Von physikalischen und chemischen Arbeiten möchte ich wenigstens die folgenden nachtragen. Reinert Hiller[2]) hat auf meine Veranlassung im physikalischen Institute zu Rostock unter Anwendung von Bergkrystalllinsen und Bergkrystallgefässen nach dem Vorgange von H. Grabe[3]) die Absorptionsstreifen des Blutes und einiger Derivate des Blutfarbstoffes im Ultraviolett von neuem untersucht und abgebildet, nachdem Tschirch für das Chlorophyll kurz vorher dasselbe gethan hatte. Blutfarbstoff und Blattfarbstoff haben auch am rechten Ende des Spektrums ebenso charakteristische bandförmige Absorptionsstreifen wie am linken Ende. Ich werde bei Kohlenoxyd und Blausäure auf diese Streifen näher eingehen. — Willib. Nagel[4]) hat die Kohlensäurebindung im Blutserum des Hundes und Pferdes, die ja oft schon geprüft worden ist, von neuem eingehend untersucht. Die genauere Ausgestaltung der Methodik der gesonderten Bestimmung der chemisch gebundenen und der nur physikalisch absorbierten Kohlensäure des Blutes ist für das Studium der pharmakologischen Wirkung vieler Blutgifte unentbehrliche Voraussetzung. Für die Methodik der Sauerstoffbestimmung im Blute ist es von grosser Wichtigkeit, dass wir jetzt auch ohne Blutgaspumpe verfahren können. Man hat dabei nach den Angaben von Franz Müller[5]) zu verfahren, der den zu verwendenden Apparat abbildet und die ganze Methodik genau beschreibt. Sie beruht darauf, durch Ferricyankalium die Gesamtmenge des Sauerstoffes aus dem Oxyhämoglobin auszutreiben, während das O_2Hb dabei quantitativ in MetHb übergeht. Wir kommen auf die dabei sich ergebenden Schlüsse über die Struktur des MetHb weiter unten bei den Giften, welche in dieser Weise wirken, zu sprechen.

Die Zahl der auf weisse Blutkörperchen bezüglichen neuen Arbeiten ist nicht unbeträchtlich. Ich muss den S. 5—10 gemachten Angaben das Nachstehende zufügen. In Deutschland kam es namentlich auf der Naturforscherversammlung in Breslau 1904 zu einer Aussprache verschiedener Meinungen[6]). Es kann danach (Grawitz) wohl

---

[1]) Vorlesungen über klinische Hämatologie. 2 Teile. Wien 1904—1905.

[2]) Die Absorptionsstreifen des Blutes und seiner Derivate im Ultraviolett. Mit 5 Tafeln. Diss. Rostock 1904.

[3]) Untersuchung des Blutfarbstoffes auf sein Absorptionsvermögen für violette und ultraviolette Strahlen. Diss. Dorpat 1892. Mit 1 Tafel.

[4]) Skandinav. Arch. f. Phys. Bd. **17**, 1905, p. 295.

[5]) Pflüg. Arch. Bd. **103**, 1904, p. 541.

[6]) B. kl. W. 1904, p. 1161.

nicht bezweifelt werden, dass den völlig entwickelten Leukocyten nicht nur die Fähigkeit der Lokomotion, der Phagocytose (für korpuskuläre Elemente), der Resorption (für gelöste Substanzen), sondern auch die der Absonderung von Enzymen und Antitoxinen zukommt. Auf die Phagocytose kann entweder ein Wegtransport der aufgenommenen Substanz oder eine Abtötung (bei Mikroben) oder eine Assimilation (bei Verdauungsprodukten) folgen. Der Transport kann nützliche Substanzen (Fett, Glykogen, Lecithin, Verdauungsprodukte) sowie überflüssige und schädliche (Hämosiderin, Melanin, Blei, Silber, Quecksilber, Arsenik) betreffen. Mit Recht definiert M. Askanazy[1]) die farblosen Blutzellen funktionell als stets bereit, das Blut und die Gewebe mechanisch zu säubern und chemisch zu reinigen. Unter den von ihnen produzierten Enzymen nennt er Diastase, Enterokinase, Proteolysin, Histolysin (vergl. S. 7 dieses Bandes). Nach Ehrlich[2]) entwickeln sich die polynukleären Leukocyten aus mononukleären Vorstufen, welche unter normalen Verhältnissen niemals aus den Gefässen auswandern; nur bei der myelogenen Leukämie werden sie krankhafterweise dazu befähigt. Von dieser grundsätzlich zu unterscheiden ist die lymphatische Leukämie, weil bei ihr die Leukocyten aus dem Lymphgewebe passiv ins Blut eingeschwemmt werden. Die eosinophilen Zellen stehen nach Ehrlich mit gewissen Vergiftungen in engstem Zusammenhang. So werden wir z. B. beim Ricin über diese Zellen nochmals zu sprechen haben. So reichert ferner das Gift abgetöteter Trichinen in kleinen Mengen das Blut durch chemotaktische Wirkung mit eosinophilen Zellen an, während es in grösseren Mengen diese Zellenart in spezifischer Weise abtötet. Die Eosinophilie des Blutes bei Hautkrankheiten erklärt sich aus den beim Zerfall von Hautepithelien entstehenden chemotaktisch wirkenden Giften. Betreffs der Eosinophilie bei Krankheiten, die uns hier ferner liegen, sei auf die erschöpfende Zusammenstellung von Karl Meyer[3]) verwiesen. Diphtherietoxin und Tetanustoxin bewirken nach H. Kucharzewski[4]) eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen, besonders der sogen. pseudoeosinophilen (vergl. über diese S. 8—9). Auch beim Zerfall von roten Blutkörperchen entstehen nach Ehrlich unter Umständen Giftsubstanzen, welche von eosinophilen Zellen verankert werden. Im Knochenmark finden sich nach Ehrlich normalerweise basophile Zellen, welche allmählich in eosinophile und in neutrophile übergehen. Die Basophilie kommt nicht dem Protoplasma als solchem zu, sondern ist nach Ehrlich ein Charakteristikum junger Zellen. Granulierte Zellen können nach diesem Autor nur aus dem Knochenmarke hervorgehen, aber nicht aus den lymphatischen Zellen und aus den Milzzellen. Die Kerne der mehrkernigen weissen Blutkörperchen zeigen niemals Kernkörperchen, die der Lymphocyten dagegen stets. Selbst unter den günstigsten Bedingungen ist der Lymphocyt nicht

---

[1]) Ebenda p. 1161; M. m. W. 1904, p. 1945 u. 2006.

[2]) Ebenda p. 1162.

[3]) Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Rostocker Preisschrift. Berlin 1905. Die Lit. weist 414 Nummern auf.

[4]) Communication présentée au XIV congrès international de Médecine à Madrid.

im stande, Leukocyt des Blutes oder eosinophile Zelle zu werden. An den giftabfangenden Funktionen der Leukocyten können die Lymphocyten sich dagegen wohl beteiligen. Ferner sind Pilokarpininjektionen nach Ehrlich im stande, Lymphämie zu erzeugen. Nach Fr. Pröscher[1]) können auch die Lymphocyten auswandern; so z. B. in die Bauchhöhle, wenn man bei Meerschweinchen ein Endotoxin der Tuberkelbazillen in diese einspritzt. Auch Naegeli[2]), Pappenheim[3]), Hirschfeld[4]), A. Wolff[5]), Jolly[6]) und Maximow[7]) haben die Auswanderungsmöglichkeit der Lymphocyten immer behauptet. — Der vitalen Färbung durch die verschiedensten Farbstoffe sind die unvergifteten, völlig lebensfähigen weissen Blutkörperchen nicht zugängig. Die Färbung der multinukleären und der eosinophilen Zellen beginnt nach Rosin & Bibergeil[8]) erst beim Absterben, sei dies nur durch Gifte oder Krankheiten, und zwar diffus im Protoplasma. Dabei zeigt sich die fast immer als Absterbeerscheinung zu deutende lebhafte Körnchenbewegung im Protoplasma. Dann nimmt der Kern die basische Farbe an, während die Zelle sich entfärbt. Bei sauren Farbstoffen geht wenig Farbstoff an den Kern und das Protoplasma bleibt ganz ungefärbt. — Die in Frankreich herrschenden neueren Ansichten über Leukocyten und deren Beeinflussung durch Krankheiten und Gifte finden sich wiedergegeben bei E. Wiell & Clerc[9]) und die in England vertretenen bei Batty Shaw[10]). Mit dem Studium der die weissen Blutkörperchen auflösenden und vernichtenden Leukocytotoxine oder Leukolysine haben sich Metschnikoff[11]), Besredka[12]), M. Funck[13]), Gladin[14]) und Simon Flexner[15]) beschäftigt. Ich habe diese Substanzen schon S. 631 kurz erwähnt. Mit dem Studium der Lymphotoxine und Myelotoxine haben sich namentlich Simon Flexner und C. H. Bunting[16]) beschäftigt.

Ueber die Kathämoglobinbildung durch Gifte wird an der Hand neuer Untersuchungen von Takayama weiter unten die Rede sein.

---

[1]) Virch. Arch. Bd. **179**, 1905, p. 28; Folia Haematologica **1**, 1904, Nr. 10.
[2]) D. Arch. f. kl. Med. Bd. **67**.
[3]) Virch. Arch. Bd. **164**, 1901, p. 72.
[4]) B. kl. W. 1901, p. 1019.
[5]) M. m. W. 1902, Nr. 6.
[6]) Arch. de méd. exp. 1903.
[7]) Zieglers Beitr. 1902, Suppl.-Heft Nr. 5.
[8]) Virch. Arch. Bd. **178**, 1904, p. 478.
[9]) La leucocytose en clinique. Paris 1904.
[10]) Practitioner 1904, p. 517.
[11]) Annales de l'Inst. Pasteur **13**, 1899, p. 760.
[12]) Ebenda **14**, 1900, p. 390.
[13]) Bakt. Cbl. 1900, p. 670.
[14]) G. P. Gladin, Bolnitshnaja Gazeta Botkina 1901, p. 137.
[15]) Pennsilvania med. Bulletin 1902, nov.
[16]) Ebenda 1903, july and august.

I. Gifte, welche in rein physikalischer Weise die Blutzirkulation stören, indem sie Gasblasen im Blute erzeugen.

1. Inaktiver Sauerstoff.

Es ist erst in den letzten Jahren aufgekommen, bei dyspnoischen Zuständen von Tieren und Menschen reinen Sauerstoff intravenös zu injizieren. Es versteht sich von selbst, dass ein Teil desselben vom umspülenden venösen Blute sofort aufgenommen wird, indem er chemisch an das Hb der venös gewordenen Blutkörperchen gebunden wird. Aber dazu ist es nötig, dass er sehr langsam in Gestalt sehr kleiner Blasen eingespritzt wird; sonst bleibt er blasenförmig im Gefässsystem liegen und behindert nur die Zirkulation. Im rechten Vorhof, sowie später auch im rechten Ventrikel entsteht dann Schaum, der bei der Systole sich an Volumen verkleinert und bei der Diastole wieder ausdehnt, aber nicht oder nicht vollkommen in die Pulmonalarterie entleert wird. Der Tod ist also ein Herztod (Cohnheim) oder, falls die Luft in die Lungengefässe gepresst wird, ein Lungentod. Endlich giebt es auch noch eine dritte Ansicht, wonach erst das Gelangen der Luft ins Gehirn den Tod herbeiführen soll. Ein mit der Luftinjektion in die Venen vergleichbarer Zustand kann z. B. bei Einspritzung von schaumigem Spülwasser mittels Klysopompe in die Gebärmutter gleich nach der Geburt vorkommen; er kann ferner eintreten, wenn bei zu energischer künstlicher Respiration eines Menschen mit stockender Atmung mechanisch von der Lunge aus Luft ins Gefässsystem gepresst wird. Wie nämlich Ewald und ich schon 1883 durch Tierversuche plausibel gemacht haben, kann jeder Mensch, wenn er ungestüm presst (z. B. ein Trompetenbläser), sich nicht nur Emphysem machen, sondern sogar Luft ins Gefässsystem pressen. Ganz derselben Gefahr wird der Patient z. B. beim Stocken der Atmung in der Narkose ausgesetzt, wenn ihm mechanisch energisch Luft eingeblasen oder auch nur die gewöhnliche künstliche Atmung zu energisch ausgeübt wird. Hier liegt die Sache nur deshalb noch ungünstiger, weil das ins Blut eintretende Gasgemisch der Luft ja viermal mehr Stickstoff als Sauerstoff enthält. Die Blutkörperchen vermögen natürlich chemisch nur den Sauerstoff zu binden; der Stickstoff kann nur physikalisch im Blute vom Plasma absorbiert werden. In Dorpat kam noch 1892 ein solcher Fall vor, wo bei künstlicher Atmung eines tief Chloroformierten der Tod eintrat und sich reichlich Schaum im rechten Herzen fand. Dieser Schaum bestand aus eingedrungener Luft. Wo nicht Luft, sondern reiner Sauerstoff zugeführt worden ist, da wird dieser, falls die Sektion nicht unmittelbar an den Tod sich anschliesst, aus den Gefässen allmählich verschwinden, da er durch die sogen. Sauerstoffzehrung des Blutes verbraucht wird. Bei der Autopsie kann dann der Befund negativ sein. Bei Versuchen, welche L. P. Wolf kürzlich im pathologischen Institute zu Berlin angestellt hat, sollte nach Luftinjektion namentlich der Ort, wo die Blasen sich finden, festgestellt und Verwechslung mit Fäulnisgasen und mit bei der Sektion in die Gefässe eindringenden Luftblasen möglichst vermieden werden. Wolf konnte

grösseren Hunden 20—30 ccm Luft ins Venensystem unter gewissen Kautelen einführen, ohne dass sie starben. Die Sektion der nach grösseren Dosen gestorbenen Hunde ergab, dass die Luft niemals weiter als bis in die Lunge gelangt. Das Lungenkapillarsystem bewährte sich beim Hunde als ein Schutzwall, welcher das Eindringen der Luft in das arterielle System verhindert. Bei den von Ewald und mir an Kaninchen gemachten Versuchen fanden wir dagegen die Luftblasen auch im linken Herzen und in den grossen Arterien.

Lit. N. Kowalewsky & N. Wyssotzky, Pflüg. Arch. 8, 1874, p. 607. — J. R. Ewald & R. Kobert, Ebenda **31**, 1883; Schm. Jb. Bd. **200**, p. 9 (siehe hier auch wichtige Angaben von F. Marchand). — Th. Jürgensen, D. Arch. f. kl. M. Bd. **41**, 1887, p. 569. — L. P. Wolf, Virch. Arch. Bd. **174**, 1903, p. 465.

2. Wasserstoffperoxyd.

Das H_2O_2 ist jetzt sehr billig und wird in ausgedehntem Masse in der Chemie und Technik als Oxydations-, Reduktions- und Bleichmittel und in der Medizin als Desinfiziens namentlich von Mund- und Ohrenspezialisten benutzt. Es kommt als 3%ige Lösung und als 30%ige Lösung (berechnet auf Gewicht) in den Handel. Die erstere führt den Namen Hydrogenium peroxydatum, die letztere bei Merck den Namen Perhydrol. Sie entwickelt 100 Volumina Sauerstoff, wenn sie quantitativ zerlegt wird. Für die Behandlung von Vergiftungen haben beide Lösungen ebenfalls Bedeutung, da sie, dem Magenspülwasser zugesetzt, Gifte wie Morphin, Phosphor, Blausäure zum Teil entgiften. Das wasserfreie H_2O_2, welches jetzt in krystallinischer Form darstellbar ist, wirkt selbst auf die äussere Haut wie ein Aetzmittel. Dies gilt auch noch von der 10%igen Lösung. Bei Anwendung als 1%ige Lösung wird es in Berührung mit Blut und mit lebenden Gewebszellen durch ein Enzym des Blutes und der Gewebe, welches man Katalase nennt, nach folgender Formel zerlegt: $2H_2O_2 = 2H_2O + O_2$. Es entsteht also kein aktiver Sauerstoff, sondern inaktiver, der mit dem der Luft und dem aus Sauerstoffcylindern strömenden identisch wirkt, während man eigentlich die S. 45 besprochenen Wirkungen des aktiven Sauerstoffs oder des Ozons erwarten sollte. Auf totes Eiweiss wirkt unser Mittel in der That ganz anders, nämlich stark oxydierend; es bildet sich nach Fr. Schulz Oxyprotein, d. h. eine Oxyprotsulfonsäure. Die katalytische Wirkung, welche lebendes tierisches Gewebe und vor allem Blut auf das H_2O_2 ausübt, kommt übrigens ebenso auch durch kolloide Metalle zu stande, woher man diese auch wohl als anorganische Fermente bezeichnet hat (Bredig). Die katalytische Wirkung des Blutes kommt den intakten roten Blutkörperchen in hohem Masse zu und ist merkwürdigerweise bei Blut gesunder Menschen grösser als beim Blut aller Tiere. Wahrscheinlich erklärt sich dies aus dem grösseren Gehalte des Menschenblutes an Arterin, aber nicht an Hämoglobin (vergl. Bd. I, S. 94). Nach Cotton entwickelt 1 ccm defibriniertes Blut vom Menschen 580—610 ccm Sauerstoff, während Pferdeblut 320—350 ccm, Schweineblut 320—350 ccm, Rinderblut 165—170 ccm, Meerschweinchenblut

115—125 ccm und Hammelblut 60—65 ccm entwickelt. Verdünnung des Blutes setzt seine katalytischen Wirkungen mehr, als dem Wasser entspricht, herab. Jolles & Oppenheimer bezeichnen diejenige Anzahl von Grammen H_2O_2, welche 1 ccm Blut bei 1000facher Verdünnung binnen 2 Stunden zersetzt, als Katalasenzahl des Blutes. Sie beträgt nach diesen Autoren beim normalen Blute 20—26. Krankheiten wie Tuberkulose, Nephritis und Karzinom setzen die Katalasenzahl bedeutend herab. Die Autoren nehmen an, dass die komatösen Zustände bei Nephritis, Ikterus, Eklampsie, Diabetes mellitus mit der Herabsetzung der Katalasenzahl Hand in Hand gehen. Bei Reagenzglasversuchen lässt sich leicht zeigen, dass namentlich Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes die Katalasenzahl erniedrigt. Da das käufliche 3%ige H_2O_2 stets etwas H_2SO_4 enthält, muss es zu derartigen Versuchen daher aufs genaueste neutralisiert werden. Zerlegt man die roten Blutkörperchen in Hämoglobin und in Stroma, so kommt zunächst beiden Teilen eine katalytische Wirkung zu. Je öfter man jedoch das Hämoglobin umkrystallisiert, desto geringer wird die zerlegende Einwirkung desselben auf H_2O_2, und schliesslich wird sie Null. Mehrfach umkrystallisiertes Hämoglobin wird von einem Ueberschuss von H_2O_2 unter Eisenabspaltung in eine weisse Substanz umgewandelt. Je nach der Versuchsanordnung kann durch H_2O_2 auch Methämoglobin und Kathämoglobin gebildet werden. Unter Umständen geht Methämoglobin, wie ich fand, mit H_2O_2 eine lockere Verbindung von roter Farbe ein. Ueber die äusserliche Wirkung des H_2O_2 ist schon oben gesprochen worden. Innerlich genommen, z. B. mit Milch verdünnt, ist es nach Jablin Gonnet in kleinen Dosen unschädlich. Ebenso hat man es ohne Schaden als Zusatz zu Magenspülwasser oft schon verwendet. Ein Teil des Sauerstoffes wird dabei rasch katalytisch abgespalten. Bei subkutaner Injektion entsteht sofort unter der Haut eine Anschwellung, die sich teigig anfühlt und durch Blasen von O_2 bedingt ist. Diese werden dann langsam resorbiert. Beim Frosch sieht man mit geeigneten Vorrichtungen diese Blasen im Gefässsystem zirkulieren, ohne dass er dadurch schwer geschädigt würde. Bei Warmblütern kommt es nach subkutaner und namentlich nach intravenöser Injektion der 1%igen Lösung rasch zu Rotwerden und Schaumigwerden des Venenblutes, und es erfolgt Luftembolie mit allen ihren Störungen, bestehend in Atemnot, Erstickungsanfällen und Krämpfen, die zum Tode führen können. Die sofortige Sektion weist Gasblasen im Blute der verschiedensten Körperprovinzen namentlich bei Kaninchen nach. Dass auch von Fisteln aus eine Aufsaugung des H_2O_2 möglich ist, beweist ein von Laache mitgeteilter Fall. Bei einem Patienten wurde eine Empyemfistel mit H_2O_2 ausgespritzt, wobei er sterbend umfiel. Zum Schluss sei noch eine merkwürdige Wirkung des H_2O_2 auf das entfettete dunkle Haar erwähnt. Die Farbe desselben wird durch oftmalige Benetzung mit unserer Substanz ins Blonde verändert. Zur Herstellung dieses Farbentones kommen Lösungen unserer Substanz z. B. unter dem Namen Aureoline in den Handel. Statt fertiges Wasserstoffsuperoxyd kann man zu medizinischen Zwecken auch neutralisierte wässerige Lösungen von Natrium peroxydatum, Calcium peroxydatum (s. Gorit), Magnesium peroxydatum (s. Hopogan),

Zincum peroxydatum (s. Ektogan) etc. unter Umständen anwenden, da sie beim Neutralisieren H_2O_2 bilden. Zu Vergiftungen können die neutralisierten Lösungen unter denselben Umständen wie das H_2O_2 Anlass geben; die trockenen Substanzen an sich sind erheblich wirksamer und giftiger und müssen daher mit grösster Vorsicht ärztlich gehandhabt werden, wofern sie nicht Aetzwirkungen hervorrufen sollen. Von dem krystallinischen wasserfreien H_2O_2 unterscheiden sie sich durch die zum Teil stark alkalische Reaktion. Bei der früher viel benutzten Darstellung aus Baryumsuperoxyd und Weinsäure erhält man eine Lösung, welche neben H_2O_2 stets auch weinsaures Baryum enthält und durch diesen Gehalt in der S. 238 besprochenen Weise giftig wirkt. Von anderen Verunreinigungen, welche im H_2O_2 gefunden worden sind, nenne ich freie Salz-, Schwefel-, Phosphorsäure, Fluorwasserstoffsäure, Thonerde, Magnesia, Kali, Natron, Kalk, sowie Spuren von Mangan, Kupfer, Blei, Arsen. Die Aluminiumgesellschaft bringt als Ersatzmittel der Superoxyde das Kalium percarbonicum $K_2C_2O_6$ in den Handel; mit verdünnter Schwefelsäure verrührt, zerfällt es nach der Formel:

$$\underset{\text{Kaliumper-karbonat}}{K_2C_2O_6} + \underset{\text{Schwefel-säure}}{2H_2SO_4} = \underset{\text{Kalium-hydrosulfat}}{2KHSO_4} + \underset{\text{Kohlen-säure}}{2CO_2} + \underset{\text{Wasser-stoffperoxyd}}{H_2O_2}$$

Zu ärztlichen Zwecken scheint es noch nicht viel verwendet worden zu sein.

Nachw. Bei der Abscheidung von H_2O_2 aus Mageninhalt, Organbrei etc. muss man beachten, dass diese Substanz beim Kochen mit Wasser zerfällt; wohl aber lässt sie sich bei Erniedrigung des Luftdruckes auf 68 mm und 84—85° C. unzersetzt destillieren. Es ist in Wasser und in Aether gut löslich und lässt sich deshalb aus wässeriger Lösung nur schlecht ausschütteln. Spuren von H_2O_2 können in Regen, Schnee und in frischen Pflanzenteilen vorkommen. Nach Wurster enthält auch die menschliche Haut an ihrer Oberfläche H_2O_2. In der Luft von Zimmern mit frischem Leinölfirnisanstrich bildet es sich unter Einwirkung des sich polymerisierenden (verharzenden) Leinöls, in Waldungen von Nadelhölzern durch Verdunsten von Terpentinöl. Etwaiges in der Luft enthaltenes Ozon wird durch H_2O_2 sofort nach der Formel $O_3 + H_2O_2 = 2O_2 + H_2O$ zersetzt. Zum qualitativen Nachw. von H_2O_2 dienen folgende Reaktionen: 1. Jodkalium wird nach der Formel $H_2O_2 + 2KJ = 2KOH + 2J$ zersetzt; Jodkaliumstärkekleister, frisch angesäuert, wird daher gebläut. 2. Guajakharztinktur bezw. Guajakonsäurelösung in Alkohol wird bei Anwesenheit von Hämoglobin, Methämoglobin oder Hämatin von H_2O_2 gebläut. 3. Indigblaulösung wird nur bei Gegenwart von Ferrosulfat entfärbt, während Ozon diese Entfärbung auch bei Abwesenheit von Ferrosulfat ausführt. 4. Eine Lösung von Titanoxyd in verd. Schwefelsäure wird gelb gefärbt und zwar noch bei mehr als millionenfacher Verdünnung des H_2O_2. 5. Vanadinschwefelsäure und Molybdänschwefelsäure sind weniger empfindlich als Titanschwefelsäure, aber auch noch gut brauchbar; auch hier tritt eine Gelbfärbung ein. 6. Mit H_2SO_4 angesäuerte Lösung eines Chromates wird von H_2O_2 zu Ueberchromsäure Cr_2O_9 unter Blaufärbung oxydiert. Sofortiges Schütteln mit Aether lässt den blauen Farbstoff in den Aether übergehen. 7. Eine mit Oxalsäure angesäuerte, etwas Anilin enthaltende Lösung von Kaliumdichromat wird von H_2O_2 rosaviolett gefärbt. 8. Uransalzlösungen werden noch von sehr verdünnten Lösungen von H_2O_2 gefällt. 9. Salzsaures Metaphenylendiamin wird beim Kochen mit Spuren von H_2O_2 karminrot gefärbt. 10. Tiefrote Lösung von Kaliumpermanganat wird bei Anwesenheit von H_2SO_4 entfärbt, wobei folgende Reduktion vor sich geht:

$$\underset{\text{Wasserstoff-peroxyd}}{5H_2O_2} + \underset{\text{Kalium-permanganat}}{2KMnO_4} + \underset{\text{Schwefel-säure}}{3H_2SO_4} = \underset{\text{Kalium-sulfat}}{K_2SO_4} + \underset{\text{Mangan-sulfat}}{2MnSO_4} + \underset{\text{Wasser}}{8H_2O} + \underset{\text{freier Sauerstoff}}{5O_2}$$

Diese Reaktion eignet sich vortrefflich sowohl zur titrimetrischen als zur volumetrischen Bestimmung des H_2O_2. 11. Arsenige Säure wird von H_2O_2 zu Arsensäure oxydiert nach der Formel

$$As_2O_3 + 2H_2O_2 = As_2O_5 + 2H_2O.$$

Wenn diese Reaktion in ammoniakalischer Lösung unter Erwärmen vorgenommen wird, eignet sie sich ebenfalls zur quantitativen Bestimmung des H_2O_2 wie auch zu der der Alkalipersulfate.

Lit. Schönbein, Journ. f. prakt. Ch. Bd. **75**, 1858 u. Bd. **89**, 1863. — Joh. Assmuth, Ueber die Einwirkung des H_2O_2 auf die physiol. Verbrennung. Diss. Dorpat 1864. — P. Guttmann, Virch. Arch. Bd. **73**, 1878, p. 23 u. Bd. **75**, 1879, p. 255 (Tierversuche). — E. Schwerin, ebenda Bd. **73**, 1878, p. 37. — Laache, Norsk Magaz. [3 K.] **15**, 1885, p. 200. — C. Wurster, Chem. Ber. Jg. **20**, 1887, p. 2631; Verh. d. physiol. Ges. zu Berlin 1887, p. 179; Malys Jbt. **17**, p. 348 (H_2O_2 kann im menschlichen Körper existieren). — P. Bergengruen, Ueber die Wechselwirkungen zwischen H_2O_2 und verschiedenen Protoplasmaformen. Diss. Dorpat 1888. — G. Denigès, Compt. rend. **110**, 1890, p. 107 (Molybdänschwefelsäure als Reagens). — Th. Failey, Chem. News **62**, 1890, p. 227 (Uransalze als Reagens). — G. Denigès, Bull. de la soc. chim. [3 série] **5**, 1891, p. 293 (Metaphenylendiamin als Reagens). — John Jacobson, Z. f. physiol. Ch. Bd. **16**, 1892, p. 340 (Emulsin u. Trypsin wirken nicht katalytisch). — Gottstein, M. m. W. 1893, Nr. 39; Virch. Arch. Bd. **133**, 1893, p. 295 (die katalytische Wirkung verschiedener Protoplasmaarten beruht auf deren Nukleingehalt). — A. Bach, Compt. rend. **119**, 1894, p. 288 u. 1218 (Nachw. in Pflanzen). — Rich. Wolffenstein, Chem. Ber. **27**, 1894, p. 3307 (Methode der Destillation). — H. Nördlinger, Pharm. Centr.-Halle **15**, 1894, p. 730 (Vorkommen auf Leinölfirnissanstrichen). — Diosc. Vitali, Bollet. chim. farm. **34**, 1895, p. 65 (Spuren von Kupferoxydammoniak zersetzen katalytisch ungemessene Mengen von H_2O_2). — J. W. Brühl, Chem. Ber. **28**, 1895, p. 2847 (Konstitution; Empfehlung der Paraffinflaschen). — B. Grützner, Arch. der Pharmazie 1899, H. 9 (Verhalten zu Arsenik). — Fr. Schulz, Z. f. physiol. Ch. Bd. **29**, 1900, p. 1. — Jablin Gonnet, Chem. Cbl. 1901, I, p. 1173. — R. Kobert, Med. Woche 1901, Nr. 25—27 (reines Pepsin wirkt nicht katalytisch). — Osc. Loew, United States Department of Agriculture 1901, Rep. Nr. 68 (Katalasen). — R. W. Raudnitz, Z. f. Biol. Bd. **42**, 1901, p. 91 (die katalytische Wirkung des Blutes hängt mit dem Eisen desselben zusammen). — R. Chodat & A. Bach, Chem. Ber. Jg. **35**, 1902, p. 1276. — S. Cotton, Bull. de la soc. chim. [3] **25**, 1902, p. 255. — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. **98**, 1903, p. 432 (H_2O_2 wird von Hämocyanin und von Hämerythrin katalysiert). — Neumann-Wender, Pharm. Ztg. 1903, Nr. 55, p. 471 (Diastase braucht nicht katalytisch zu wirken). — George Sentner, Z. f. physikal. Ch. Bd. **44**, 1903, p. 257. — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. **99**, 1903, p. 123 (Katalase bei Wirbellosen). — Herm. Silbergleit & Max Mosse, Senatorfestschrift, Berlin 1904 (Katalase des menschlichen Blutes). — Ad. Jolles, Fortschr. d. Med. 1904, Nr. 34, p. 1229; vergl. Z. f. Biol. Bd. **45** (Katalasen des Blutes und der Milch, quantit. Best.). — F. Schilling, Ther. Mh. 1904 (Blutnachweis). — Ad. Jolles, Oesterr. Chem.-Ztg. 1905, Nr. 3 (Katalysatoren). — Bredigs Arbeiten kann ich hier nicht aufzählen.

3. Diazobenzol.

Das salzsaure Salz des Diazobenzols zerfällt nach Jaffé bei intravenöser oder subkutaner Einspritzung an Kaninchen im Blute nach der Formel

$$\underset{\text{salzs. Diazobenzol}}{C_6H_5N_2Cl} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = \underset{\text{Phenol}}{C_6H_5OH} + \underset{\text{Salzsäure}}{HCl} + \underset{\text{Stickstoff}}{N_2}$$

in Karbolsäure, Salzsäure und freien Stickstoff. Salzsäure und Karbolsäure wirken sofort auf das Blut zersetzend ein, indem sie Methämoglobin und Hämatin bilden. Der Stickstoff jedoch, welcher vom Blute nicht wie der Sauerstoff chemisch gebunden werden kann, findet sich bei der sofortigen Eröffnung der Brusthöhle fast quantitativ im rechten Herzen und den Venae cavae in Form grosser Gasblasen vor. Bei Hunden gelingt der Versuch weniger gut als bei Kaninchen und Fröschen. Vergiftungen durch Diazobenzol von Menschen liegen nicht vor.

Lit. M. Jaffé, Arch. exp. P. Bd. **2**, 1874, p. 1.

II. Gifte, welche nichtgasige Verlegungen des Gefässsystems bedingen.

Eine Stockung im Kreislauf einer beliebigen Körperprovinz kann durch folgende toxikologisch in Betracht kommende Momente herbeigeführt werden: 1. durch zu starkes Sinken der Herzkraft und des Blutdruckes; 2. durch Eindickung des Blutes; 3. durch Ansäuerung des Blutes; 4. durch echte Fibringerinnung des Plasmas; 5. durch Agglutination der Blutkörperchen. Nur von den letzten beiden Gruppen wird im nachstehenden die Rede sein.

1. Thrombin.

Ueber Fibringerinnung sei zunächst auf das in Bd. I, S. 92 u. 276 Gesagte verwiesen. Seit dem Niederschreiben jener Zeilen ist auf dem Gebiete der Fibringerinnung weiter gearbeitet worden, ohne dass jedoch eine völlige Einigung der sehr verschiedenartigen Meinungen erzielt worden wäre. Ich glaube im Interesse des besseren toxikologischen Verständnisses mancher Vorgänge hier das folgende nachtragen zu müssen. Daran, dass die Fibringerinnung ein enzymatischer Vorgang ist, wie Al. Schmidt 1861 zuerst dargethan hat, ist trotz verschiedener Einwände nicht zu zweifeln. Das betreffende Enzym heisst Thrombin oder Fibrinferment. Es spaltet einen Eiweissstoff des Plasmas, das Fibrinogen, in das unlösliche Fibrin und in gelöst bleibendes Fibringlobulin. Die Menge der letztgenannten Substanz ist verschwindend gering gegenüber der des Fibrins. Das Fibrin bildet aber nur dann rasch eine feste faserige Substanz, wenn im Momente seiner Ausscheidung gelöste Kalksalze zugegen sind, worauf zuerst Pekelharing 1889 und sodann Arthus & Pagès 1896 aufmerksam gemacht haben. Nach Freund wirken phosphorsaure Kalksalze besser als alle anderen. Entfernung der Kalksalze aus dem Plasma oder Unlöslichmachung derselben (vergl. S. 73 u. 201) hebt daher die Fibringerinnung für so lange auf, bis wieder disponible Kalksalze vorhanden sind, oder macht wenigstens enorme Mengen Thrombin nötig. Fibrinogen verhält sich wie ein Globulin, d. h. es ist in sehr verdünnten Alkalien löslich und lässt sich aus dieser Lösung durch Kohlensäure niederschlagen. Es ist ferner in verdünnter Kochsalzlösung löslich; setzt man dieser Lösung reichlich Kochsalz zu, so fällt das Fibrinogen als weiche, klebrige Masse aus. Das Thrombin ist im zirkulierenden normalen Blute nicht als solches fertig vorhanden oder wenigstens nur spurweise. Es entsteht seiner Hauptmenge nach vielmehr erst aus einer Fermentmuttersubstanz, Thrombogen oder Prothrombin genannt, unter Einwirkung von Substanzen, welche teils in den weissen, teils in den roten Blutkörperchen, teils endlich in den Blutplättchen zu suchen sind. Zur Entstehung des Thrombins aus dem Prothrombin sollen ebenfalls Kalksalze notwendig sein. Beim Ausfliessen von Blut des Pferdes aus dem Gefässsystem lösen sich nach Schmidt bis 71% der Leukocyten auf. Gürber, Berg und Harmsen haben sich auf Grund weiterer Versuche in gleichem Sinne ausgesprochen. Gürber

fand für Kaninchenblut, dass bei der Gerinnung ungefähr die Hälfte aller weissen Blutkörperchen zu Grunde geht, und zwar namentlich polynukleäre. Berg (unter Krüger) fand für Hunde- und Katzenblut analoge Verhältnisse. Harmsen fand für Menschenblut beim Defibrinieren einen Verlust von 48,1% aller Leukocyten. An diesem Verluste waren die polynukleären dreimal so stark beteiligt als die mononukleären. Auf Angriffe von Rüchel & Spitta sowie von Bayon hin hat Krüger dann nochmals diese Frage an Katzen und Hunden geprüft und von neuem festgestellt, dass bei der Blutgerinnung reichlich Leukocyten und zwar besonders mehrkernige zerfallen, so dass diese also beim Menschen und bei den Säugetieren als die Hauptlieferanten des Prothrombins anzusehen sind. So wird der von Al. Schmidt oft ausgeführte Versuch verständlich, dass intravenöse Einspritzung von isolierten und dann aufgelösten Leukocyten unter ausgedehnter Thrombinbildung tötet. Die Wirkung ist eben dieselbe, wie wenn reines fertiges Thrombin eingespritzt wird. Zu Al. Schmidts Anschauungen passt auch, dass alle Stoffe und alle Massnahmen, welche Hyperleukocytose erregen, die Gerinnbarkeit dieses mit Leukocyten angereicherten Blutes steigern (Stassano & Billot, Leop. Mohl etc.). Umgekehrt verliert das Blut, wie Al. Schmidt durch Heyl (1882) und durch Groth (1884) längst hat darthun lassen, nach Beseitigung der Leukocyten aus demselben die Gerinnbarkeit fast ganz. Bei der Leukämie sind zwar die weissen Blutkörperchen vermehrt, aber ihr gerinnungerregender Einfluss wird durch umgekehrt wirkende Stoffe überkompensiert (Pfeiffer). Welcher Stoff der Leukocyten ist nun der gerinnungerregende? Auf diese Frage giebt eine interessante Untersuchung von Leon Lilienfeld, welche unter Kossel ausgeführt worden ist, Aufschluss. Danach ist die Blutgerinnung eine Funktion des Zellkerns der Leukocyten und nicht, wie man nach einigen Arbeiten Schmidtscher Schüler meinen könnte, des Zellleibes. Diese eigentümliche Wirksamkeit verdankt der Zellkern des weissen Blutkörperchens einer in ihm enthaltenen P-haltigen Substanz, Leukonuklein genannt, welche Lilienfeld eingehend untersucht hat. Das Leukonuklein findet sich im Zellkern an einen peptonartigen Körper, Histon genannt, gebunden, den Kossel vor einiger Zeit aus den roten Blutkörperchen des Hühnerblutes zuerst dargestellt hat und welches gerinnungswidrige Eigenschaften hat. Nach Abtrennung desselben spaltet sich das Leukonuklein in Eiweiss und Nukleinsäure. Letztere kann man weiter in freie Phosphorsäure, Adenin, Hypoxanthin, Guanin etc. und in ein Kohlehydrat zerlegen. Wie die Kerne der weissen Blutkörperchen, so wirkt auch das Leukonuklein an sich als kräftiger Gerinnungserreger. In den Leukocyten findet sich das Leukonuklein in der sehr beträchtlichen Menge von 68,78% (neben 8% Histon). An der Blutgerinnung beteiligen sich nach Lilienfeld ausser den weissen Blutkörperchen auch noch die Blutplättchen, indem auch diese eine Nukleinsubstanz enthalten. Wir werden weiter unten sehen, dass auch noch andere Autoren die Blutplättchen an der Gerinnung sich beteiligen lassen. Nach Pekelharing ist das Thrombin eine Nukleo-Albumin-Kalkverbindung, die im Momente ihres Wirksamwerdens ihren Kalk an das Fibrinogen abgiebt. Im lebenden

Körper wird nach diesem Autor das sich stetig bildende Thrombin fortwährend unter Abspaltung von Nuklein und von Albumosen zerlegt und dadurch entgiftet. Fehlt diese Zerlegung, so entstehen intravitale Thromben, die bald den Tod herbeiführen. Lilienfeld erklärt das Fibrinogen für ein Nukleoproteid, was jedoch Frederikse nicht bestätigen konnte. Im Gegensatz zu der oben besprochenen, von Al. Schmidt begründeten Anschauung, dass das Thrombogen im wesentlichen aus den Leukocyten stammt, leitet Morawitz es lediglich aus den Blutplättchen her. Es bedürfe aber zu seiner Aktivierung, d. h. zu seinem Uebergange in Thrombin, der Mitwirkung einer weiteren Substanz, der Thrombokinase, die von allen Formelementen des Blutes sowie von Gewebssaft geliefert werden könne. Eine dritte Gruppe von Autoren, von denen ich J. Arnold, Fr. Müller, Schwalbe, Feldbausch, Spiro, Ellinger, Lauder Brunton, Phisalix und Ssawostjanow nennen will, sieht im Zerfall von roten Blutkörperchen die Hauptursache der Blutgerinnung. Dass bei Amphibien und Vögeln die roten Blutkörperchen es sind, welche nach der Entleerung reichlich zerfallen und nicht nur Fibrinferment, sondern auch Fibrinogen liefern, hat übrigens auch Al. Schmidt selbst konstatiert. Das eingehende Studium der hämolytischen Gifte zeigt ebenfalls, dass der Prozess der Auflösung vieler roter Blutzellen die Tendenz des Blutes, zu gerinnen, unzweifelhaft erhöht. Als eine vierte Quelle von Gerinnungssubstanz muss angeführt werden, dass alle protoplasmatischen Gewebsteile in Verbindung mit Plasma thrombogen wirken, wie schon Al. Schmidt mit seinen Schülern Rauschenbach & Grohmann festgestellt hat. Ich konnte in Neapel an Selachierblut dies besonders gut feststellen. Ebenso vermögen die stickstoffhaltigen Abbauprodukte bezw. Stoffwechselprodukte und Extraktivstoffe der Eiweisskörper in zellenfreiem Plasma thrombogen zu wirken. Extrahiert man Leber-, Milz-, Lymphdrüsenzellen, rote Blutkörperchen, weisse Blutkörperchen etc. mit Alkohol, so entfernt man damit alle gerinnungserregenden Stoffe. Etrahiert man nun nachträglich diese Gewebsrückstände mit Wasser, so geht ein die Gerinnung in hohem Grade hemmender Stoff in Lösung, den Al. Schmidt Cytoglobin nennt und als die Vorstufe des Fibrinogens anspricht. Je nach dem Ueberwiegen entweder der durch Alkohol extrahierbaren Stoffe im Plasma oder des in Alkohol unlöslichen Cytoglobins wird die Gerinnung entweder hervorgerufen oder gehemmt. Innerhalb des lebenden Körpers überwiegt nach Schmidt die gerinnungshemmende Leistung der Zellen, ausserhalb desselben die gerinnungsbefördernde. Diejenigen Stoffe, welche innerhalb des Kreislaufs die Gerinnung hemmen, geben nach dem genannten Autor ausserhalb des Körpers gerade das Material zur Fibrinbildung her. Bei aseptischer Autolyse von Organen entstehen nach Conradi Lösungen, welche gerinnungshemmend wirken, während die Presssäfte frischer Organe die Blutgerinnung nach allen Autoren beschleunigen. Nach Al. Schmidts viel genanntem Schüler Armin Köhler nimmt beim septischen Fieber die Menge des Thrombins im Blute so kolossal zu, dass multiple spontane Gerinnungen auftreten können. Wooldridge hat dargethan, dass im Chylus und in der Lymphe ein sogen. Gewebsfibrinogen vorkommt, welches ein Produkt der Lymphdrüsen ist. Bei Patienten, welche in irgend einem

Körperteile Blutstauung haben, kann durch Zutritt von Lymphe Gerinnung erfolgen, da ja Spuren von Thrombin im Blute vorhanden sind. Nach Dastre erzeugen auch Darmschleimhaut, Haut und Lungen ununterbrochen geringe Mengen eines solchen Gewebsfibrinogens. Leber und Nieren wirken umgekehrt dauernd zerstörend auf diese Fibrinogene ein. — Fuld & Spiro haben das Vermögen des Ziegenblutserums, Milch zu koagulieren, untersucht, und behaupten, dass dieser Prozess mit dem der Blutgerinnung identisch sei. Es ist ihnen gelungen, die hierbei in Betracht kommende Eiweisssubstanz, welche die Milch koaguliert, zu isolieren. Sie nennen dieselbe Euglobulin.

Die die Thrombingerinnung des Aderlassblutes bei vorheriger Einspritzung in das Gefässsystem des lebenden Tieres verhindernden Substanzen können je nach ihrem Angriffspunkte in mehrere Gruppen geteilt werden. Die erste Gruppe bilden die Neutralsalze der Oxalsäure, Zitronensäure und der Fluorwasserstoffsäure, welche den Kalk des Blutes an sich reissen. Sie wirken daher auch auf normales Blut nicht vergifteter Tiere im Reagenzglas ein. Kalkzusatz zum Blut führt die Gerinnungsfähigkeit wieder herbei (vergl. S. 73 u. 113). Das den Hauptrepräsentanten der zweiten Gruppe bildende, im Blutegelextrakt enthaltene Hirudin erzeugt nach Morawitz im Plasma ein Antithrombin und lähmt gleichzeitig die Thrombokinase. Auch die Albumosen und das Cobragift (vergl. S. 478) sollen in ähnlicher Weise wirken. Wahrscheinlich sind auch die Protamine, Protone und Histone hierher zu setzen. Kalkzusatz ändert hier nichts. In eine dritte Gruppe scheint das Papain zu gehören, welches das sich bildende Fibrin durch Anverdauung verflüssigt. Dass es eine ganze Familien betreffende Krankheit giebt, Hämophilie genannt, bei welcher das Blut sich so verhält, als ob Hirudin eingespritzt worden wäre, sei hier wenigstens angedeutet. Von umgekehrt wirkenden Substanzen, d. h. von solchen, welche nach subkutaner oder intravenöser Injektion die Gerinnungstendenz des Blutes steigern, sind Kalksalze (z. B. das Laktat) und Gelatine die zu therapeutischen Zwecken wichtigsten. Die Gelatine wirkt sowohl durch ihren Kalkgehalt als dadurch, dass sie die Viskosität des Blutes wesentlich erhöht. Eins derjenigen Arzneimittel, welche unbeabsichtigte lokale Fibringerinnung bei ungeschickter ärztlicher Handhabung nicht selten herbeiführen, ist der zu analeptischen Zwecken subkutan eingespritzte Aether, falls die Spitze der Kanüle in eine kleine Vene gerät und nun in diese injiziert wird. Hierbei treten zwei Wirkungen auf. Zunächst nimmt der Aether im Blutgefäss sofort Dampfform an und erfüllt dabei eine kleine Strecke des Gefässes mit einer Dampfblase. Dadurch wird die Zirkulation an der betreffenden Stelle aufgehoben. Schon dies allein kann Blutgerinnung bedingen. Es kommt aber weiter noch hinzu, dass in den der Dampfblase benachbarten Blutteilen durch den Aether Blutkörperchen aufgelöst werden. Beide Momente zusammen, d. h. die Behinderung der Zirkulation und die Auflösung weisser und roter Blutkörperchen, veranlassen eine Gerinnung, welche sich rasch auf grössere Venenstämme hin fortpflanzt und unter Umständen lebensgefährlich werden kann. — Dass die Transfusion von Tierblut Fibringerinnungen und viele andere Störungen (Hämolyse, Präcipitinbildung etc.) verursachen kann, sei hier nur kurz angedeutet. — Durch

eine Reihe von Arbeiten, welche namentlich von Prof. Filehne veranlasst worden sind, und von denen ich z. B. die von Osk. Silbermann und R. Heinz namhaft machen möchte, ist durch Autinjektion der Tiere mit gefärbten, Phloxinrot oder Indigkarmin enthaltenden Flüssigkeiten nach stattgehabter Verg. durch beliebige Gifte nachgewiesen worden, dass sehr viele Vergiftungen das anatomische Bild einer multiplen Gefässverlegung durch Fibrinpfröpfe bieten, von denen man es nicht vermutet hatte, so z. B. die durch Sublimat, Pyrogallol, Glycerin, chlorsaures Natron, arsenigsaures Natron, Phosphor etc. Ich habe S. 337 bereits die Arbeit von Falkenberg erwähnt, welcher die Methode der Autinjektion von Farbstoffen angreift, während Kionka sie kürzlich durchaus in Schutz genommen hat und Falkenberg technische Fehler vorwirft. Ich meinerseits muss mich auch jetzt wieder mehr auf die Seite von Falkenberg stellen, gebe aber zu, dass, wo diese Methode keine Gefässverlegungen ergiebt, auch sicher keine vorhanden sind.

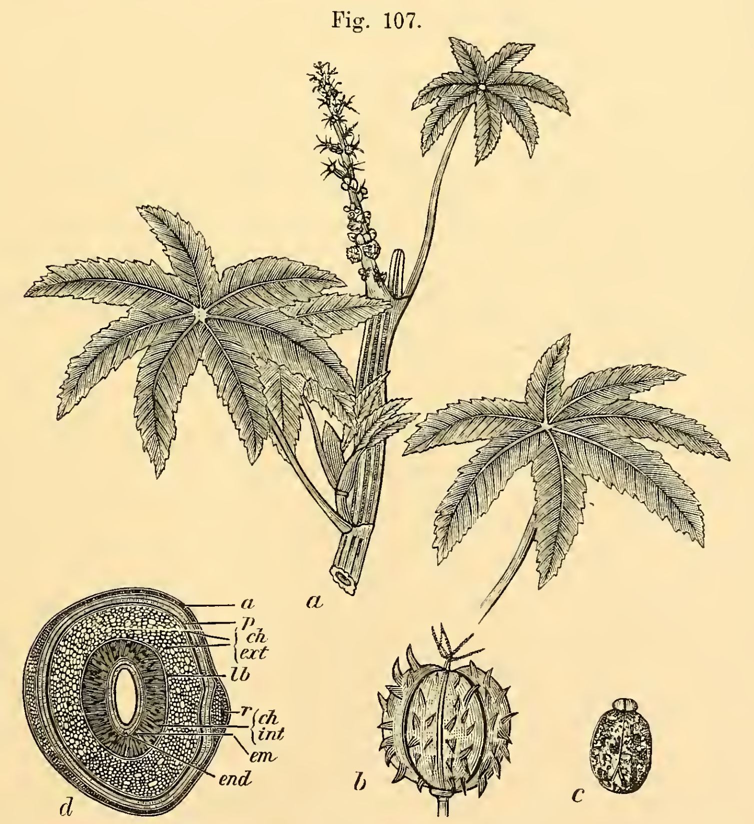
Lit. Was Al. Schmidt und seine Schüler, sowie Wooldridge, Pekelharing, Bonnet etc. anlangt, sei auf die S. 92 u. 276 schon gegebenen Citate verwiesen. — Schmidt-Mühlheim, Arch. An. u. Phys. 1880, p. 33. — Fano, ebenda 1881, p. 277. — Politzer, Verh. d. nat.-med. Ver. zu Heidelberg [N. F.] Bd. **3**, 1886. — Haycraft, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 209 (Blutegelgift). — Kobert, Schm. Jb. Bd. **210**, 1886, p. 217 (Kompilation); vergl. auch ebenda Bd. **238**, 1893, p. 193. — W. Heinecke, D. Arch. f. kl. M. Bd. **42**, 1888, p. 147 (Beziehungen der Fermentintoxikation zur Sublimatverg.). — W. Filehne, Virch. Arch. Bd. **121**, 1890, p. 606 (Technik des Selbstfärbungsversuches). — R. Heinz, Natur u. Entstehungsart der bei der Arsenikverg. auftretenden Gefässverlegungen. Habilitationsschrift Breslau 1891. — F. Heilborn, Ueber Veränderungen im Darme nach Verg. mit Arsen, Chlorbaryum und Phosphor. Diss. Würzburg 1891 (Thrombosen). — Pekelharing, La Semaine méd. 1889, p. 184; Virchowfestschrift 1891, Bd. **1**. — Kraus, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 204 (Versuche mit Blutegelauszug). — Gürber, Sitz.-Ber. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg 1892; Biol. Cbl. Bd. **13**, 1892. — H. Harmsen, Ueber die weissen Zellen im lebenden und defibrinierten Blute. Diss. Dorpat 1894. — O. Maerkel, Virch. Jbt. 1893, I, p. 432. — R. Neumeister, ebenda p. 432. — G. Corin, ebenda p. 486 (Erstickungsblut). — Czerny, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 268 (Erhöhung der Viskosität des Blutes durch Gelatine, Gummi arabicum etc.). — J. J. Frederikse, Z. f. physiol. Ch. Bd. **19**, 1894, p. 143 (Fibrin enthält stets Kalk, ist aber kein Nukleoproteid). — E. Freund. Wiener med. Jb. 1889, p. 359; Ber. der Nat.-Forsch.-Vers. in Wien 1894. — E. Freund & Siegfr. Grosz, Inn. Cbl. 1895, p. 913 (Beziehungen zwischen Fibringerinnung und Wirkung der Antitoxine). — Nik. Kusnezow, Jurn. ochran. narod. sdrawija **5**, 1895, p. 861 (die die Gerinnung hemmende Substanz des Blutegels ist eine Albumose). — L. Krilitschewsky, Ueber die Einwirkung des Histons und des Blutegelextr. auf die Blutgerinnung. Diss. St. Petersburg 1896. — A. Ledoux, Arch. de Biol. **14**, 1896, p. 63 (gerinnungshindernde Substanzen). — K. Spiro & A. Ellinger, Z. f. physiol. Ch. Bd. **23**, 1897, p. 121. — C. Paderi, Malys Jbt. **29**, 1899, p. 184 (Auszug der Helix pomatia hindert die Gerinnung). — Sabbatini, Arch. ital. de biol. **31**, 1899, p. 37 (Auszug aus Ixodes ricinus hindert die Gerinnung). — L. Camus & P. Lequeux, Compt. rend. de la soc. de biol. **52**, 1900, p. 690 (Regenwurmauszug hindert die Gerinnung). — Kionka, in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse d. allg. Path. Jg. **7**, 1900, p. 509. — Arthus, Journ. de Phys. et de Path. gén. 1901, p. 887. — E. Gley, Compt. rend. de la soc. de biol. 1902, Nr. 25 (Erdbeerauszug hindert die Gerinnung u. wirkt agglutinierend). — Wolfg. Heubner, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 229 (Bestätigung der Anschauung von Hammarsten und von Schmiedeberg, dass das Fibrinogen in Fibrin u. Fibrinoglobulin zerfällt). — Jos. H. Pratt, ebenda Bd. **49**, 1903, p. 299 (Gerinnungszeit des Blutes u. Blutplättchen). — Fuld, Hofmeisters Beitr. Bd. **2**, 1902; Phys. Cbl. 1903, H. 19. — H. Stassano & F. Billot, Compt. rend. de la soc. de biol. 1903, p. 509. — Leop. Mohl, M. m. W. 1903, p. 2030. — P. G. Bayon, Z. f. Biol. Bd. **45**, 1903, p. 104. — Ssawostjanow, Med. Woche 1903, Nr. 24.

p. 275. — Al. W. Hewlett, Arch. exp. P. Bd. 49, 1903, p. 319. — Friedr. Franz, ebenda Bd. **49**, 1903, p. 342 (mit weiterer Lit. über Hirudin). — Rüchel & Spitta, ebenda Bd. **49**, 1903, p. 285. — Friedr. Krüger, ebenda Bd. **51**, 1904, p. 325. — K. Bürker, Blutplättchen und Blutgerinnung. Bonn 1904 (mit 1 Fig.). — T. R. Boggs, D. Arch. f. kl. M. Bd. **79**, 1904, H. 5—6. — P. Morawitz, ebenda Bd. **79**, 1904, H. 1—6 u. Bd. **80**, 1904, H. 3—4; Hofmeisters Beiträge Bd. **4**, 1904, p. 381. — Muraschew, D. Arch. f. kl. M. Bd. **80**, 1904, p. 187. — Doyon & N. Kareff, Compt. rend. **138**, 1904, p. 1007 (Leberausschaltung macht das Blut ungerinnbar). — Andr. Bodong, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 243 (Hirudin).

2. Ricin.

Bot. Ricinus communis L., der Wunderbaum (Euphorbiac.), ist der Riese unter den einjährigen Pflanzen. Er stammt aus Afrika und Asien, ist aber schon längst auch bei uns in Deutschland in Gärten eingebürgert und kommt im Süden des Reiches auch bis zur Frucht-

Fig. 107.



Blühender Zweig, Fruchtkapsel und Samen von Ricinus communis.

reife. In den Tropen wird R. ein bis 10 m hoher Baum. Blätter, Blüten und Wurzel sind von der Volksmedizin zwar auch benutzt worden; das toxikologische Interesse knüpft sich jedoch nur an die Samen. Gerade den Samen nach werden gärtnerisch viele Varietäten unterschieden; einige derselben liefern Samen von ausserordentlicher Grösse

und sehr schöner Zeichnung. Unsere Fig. 107 zeigt einen beblätterten, blühenden Zweig a, eine Fruchtkapsel b und einen Samen c; Kapsel und Same sind in b und c in natürlicher Grösse dargestellt, während der Zweig verkleinert werden musste. d zeigt einen vergrösserten Querschnitt des Samens, welcher alle wesentlichen Teile erkennen lässt, die in der botanischen Kunstsprache folgendermassen benannt wurden: a äusseres Integument; p Palissadenschicht; ch ext. Chalaza externa; ch int. Chalaza interna; em Embryosack; end Endosperm; r Raphebündel; lb Leitbündelsystem. Die Samenschale zeigt in Fig. c an ihrem oberen Ende die Caruncula, d. h. eine weisse fleischige oder wachsartige Gewebswucherung, die als eine Art Arillus angesehen werden kann. Die Samenschale ist, wie Fig. d erkennen lässt, beträchtlich dick; sie ist ferner sehr fest. Sie erscheint, falls ganze Samen von Menschen oder Tieren verschluckt werden, meist in toto im Kot wieder. Unter der Schale sehen wir in der Fig. d das granuliert gezeichnete Nährgewebe, dessen dünnwandige Zellen in einem Oelplasma zahlreiche Aleuronkörner mit schönen Eiweisskrystalloiden und Globoiden führen.

Chem. Der Ricinussame enthält viele Substanzen, von denen wir aber die meisten nur kurz erwähnen. In der Samenschale finden sich mehrere noch unerforschte Farbstoffe. Mehr als die Hälfte des Gewichtes der entschälten Samen kommt auf das Ricinusöl, dessen mild abführende Wirkung es therapeutisch sehr nützlich macht. Ueber das Zustandekommen dieser Wirkung sei auf die eingehende Untersuchung von H. Meyer verwiesen. Die bei der Gewinnung des Oeles durch Auspressen übrig bleibenden Presskuchen enthalten kein Amylum, wohl aber Nähreiweiss und im Embryo einige Enzyme, so nach Green eine Lipase und ein Chymosin, welche beim Keimen sich vermehren. Die Lipase ist nach dem genannten Autor als ein Zymogen, d. h. als Lipasogen, vorhanden und wird daraus erst durch Erwärmen mit schwachen Säuren in Freiheit gesetzt. Maurice bestreitet die Anwesenheit eines eigentlichen fettspaltenden Enzyms; die Lipolyse komme durch das gesamte Cytoplasma zu stande. Der Gehalt der Samen an diesem lipolytischen Cytoplasma bezw. an Enzym beträgt 2—3%. Durch sehr eingehende Untersuchungen von W. Connstein, E. Hoyer und H. Wartenberg ist das Verfahren der technischen Verwendung von Ricinussamen zur Fettspaltung trotz der enormen Giftigkeit der Droge für Seifenfabriken brauchbar gemacht und unter Nr. 145413 den Vereinigten Chemischen Werken zu Charlottenburg patentamtlich geschützt worden. Die Spaltung verläuft am besten in schwach essigsaurer Lösung. Binnen 24 Stunden werden 90% des angewandten Fettes gespalten und auch das freigewordene Glycerin fast quantitativ gewonnen. Giftwirkungen scheinen die beiden Enzyme an sich im Organismus nicht zu entfalten. — Mit dem Namen Ricinin wird ein von Tuson gefundenes und zuletzt namentlich von Maquenne & Philippe sowie von E. Schulze & Winterstein chemisch genau untersuchter Stoff von der Formel $C_8H_8N_2O_2$ bezeichnet, der die Murexidreaktion giebt und mit dem Stoffwechsel der jungen Pflanze in Zusammenhang steht. Ungekeimte Samen enthalten nur 0,1%; junge grüne Pflanzen dagegen 0,7—1,0% und etiolierte Keimlinge in den lufttrockenen Kotyledonen sogar bis 3,3%. Die Angabe

von Giacosa, dass Ricinin das Rückenmark errege, scheint sich auf eine andere Substanz zu beziehen. Es ist anzunehmen, dass Ricinin nicht giftiger ist als Harnsäure. — Auch ein als Ricinon bezeichneter Körper hat für uns kein Interesse. — Nun erst kommen wir zu derjenigen Substanz, welche die Giftigkeit der Ricinussamen bedingt, zu dem von mir gefundenen Ricin. Der Darstellungsweise nach habe ich durch meinen Schüler Stillmark es als Phytalbumose bezeichnen lassen und gleich damals die Aehnlichkeit mit den Enzymen betont. Wie diese, so ist auch das Ricin in der Form, wie es auf dem Wege der fraktionierten Aussalzung gewonnen wird, wohl noch kein chemisches Individuum, indem es vielleicht nur mechanisch von einer ganz bestimmten Eiweissportion mit niedergerissen wird, aber von dieser später abgetrennt werden kann. Versuche, diese Trennung zu bewerkstelligen, haben z. B. Cushny (unter Schmiedeberg), Franz Müller und namentlich Jacoby gemacht. Letzterer benutzte jedoch keine rein chemische Trennungsmethode, sondern die Einwirkung von Trypsin, welches das Eiweiss, gleichgültig, ob es nur mechanisch beigemischt oder locker mit dem wirksamen Komplexe verbunden ist, abverdaut. Brieger ist mit analogen Reinigungsversuchen auch nicht viel weiter gekommen; er spricht die Vermutung aus, dass das Ricin selbst nach Abtrennung der Eiweissgruppe noch ein Gemisch ist. Nach Versuchen an Blut und an ganzen Tieren kam Jacoby später ebenfalls dahin, das Ricin als Gemisch anzusprechen und zwar von drei Substanzen (Vollgift, Toxintoxoid, Agglutinintoxoid). Die meisten Experimentatoren benutzen nach wie vor das nach meinen Angaben von der Firma Merck dargestellte Handelsricin, welches nach vorheriger nochmaliger Reinigung durch Dialyse alle von mir und Stillmark angegebenen Wirkungen besitzt.

Aet. Für die Verg. durch Ricin kommen sieben verschiedene Gelegenheitsursachen in Betracht: 1. Das Spielen der Kinder mit aus Säcken gefallener Handelsware oder mit Ricinussamen in Gärten, wo Ricinus gereift und die Samen am Ausfallen aus den Kapseln sind. Die schönen Bohnen werden erst zum Spielen benutzt und dann von kleineren Kindern gegessen. 2. Vielfach hat man unerlaubterweise den zur Fütterung von Haustieren benutzten Viehkuchen Ricinuspressrückstände beigemischt und dadurch schwere Erkrankung von Schweinen, Rindern und namentlich Pferden herbeigeführt. Den von Fröhner aus der Lit. zusammengestellten Fällen ist hinzuzufügen, dass beim russischen Militär früher viele nicht veröffentlichte Fälle von Pferdevergiftungen vorgekommen sind, über die mir der General Henrici mündlich Nachricht gegeben hat. 3. Die Verwendung als Düngemittel macht einen Transport nach dem Acker und eine Verteilung auf demselben nötig. Dabei kommen Menschen und Tiere, selbst abgesehen von der Einführung per os, durch den Staub der Kuchen in Gefahr. 4. Eine Leipziger Handlung hat in der Tagespresse Ricinuspresskuchenmehl zum Bestreuen von Feldern und Wiesen „zum Zweck der Beseitigung von Pflanzenschädlingen aller Art", also wohl z. B. von Feldmäusen, angepriesen. Dabei tritt die Gefahr der Verstäubung noch viel stärker ein, als wenn die grob zerkleinerten Kuchen zum Düngen benutzt werden. 5. Die Verwendung zur Seifen-

fabrikation zwingt die Seifensieder, die giftige Droge dauernd vorrätig zu halten und gefährdet dadurch das Personal. 6. Die Ricinusölfabriken in Russland, Italien, Frankreich, Indien etc. gewinnen täglich enorme Mengen von Presskuchen, bei deren leichtsinniger Handhabung Massenvergiftungen vorkommen können. Für Deutschland kommt diese Gefahr, obwohl wir keine eigentlichen Ricinuskulturen haben, ebenfalls in Betracht, da jetzt sehr beträchtliche Mengen von ausländischen Ricinussamen bei uns auf Oel verarbeitet werden. 7. Medizinalvergiftungen durch ärztliche Verordnung von Ricinusemulsionen oder Ricinussamen als Abführmittel kommen bei uns schon längst nicht mehr vor, während sie z. B. in Persien noch etwas Häufiges sind. — Im ganzen sind nach Ausweis der von Stillmark und von Beauvisage zusammengestellten Kasuistik schon über 150 Fälle von Vergiftung von Menschen durch Ricin, meist in Form der Ricinussamen, bis jetzt veröffentlicht, von denen nur 6% tödlich endeten. In einem dieser Fälle genügten drei, in einem weiteren einige wenige Samen, um einen kräftigen Mann zu töten. Auf Ricin und pro kg umgerechnet ergeben sich Bruchteile eines Milligrammes Ricin als let. Dose pro kg Mensch. Dazu stimmt, dass ich und meine Schüler auch an Kaninchen die Giftigkeit des Ricins, namentlich bei Einführung ins Blut, ganz ausserordentlich stark fanden. Nach Ehrlich genügt 1 g des Handelricins, um anderthalb Millionen Meerschweinchen umzubringen. Dass einzelne Menschen relativ immun gegen Ricin sind, wird weiter unten noch besprochen werden.

Wirk. Bringt man Ricinlösungen auf Schleimhäute, so entwickelt sich eine heftige Entzündung. Bringt man solche Lösungen unter die Haut, so kann es hier (nach Brieger) bis zur Nekrose, in leichteren Fällen mindestens zu entzündlichem Oedem kommen. Nach der Resorption von hier aus oder nach direkter Einspritzung ins Blut kommt es zu multiplen Gefässverlegungen. Die Erklärung für diese Erscheinungen liefern uns Reagenzglasversuche mit isolierten Zellen und zwar besonders solche mit defibriniertem verdünntem oder nicht verdünntem Blute. Das Ricin besitzt nämlich in hohem Grade die Fähigkeit, agglutinierend zu wirken. Ich verweise darüber auf das in Bd. I, S. 161—162 Gesagte. Bei Einspritzung ins Blut entstehen daher multiple Gefässverlegungen. Im Reagenzglas tritt die Agglutination der roten Blutkörperchen des Meerschweinchens nach Elfstrand noch bei 600000facher Verdünnung des Ricins ein. Entfernung des Serums aus dem Blute und Ersatz desselben durch physiol. Kochsalzlösung schwächt die Wirkung des Ricins nicht nur nicht ab, sondern verstärkt sie, so dass man dem Serum eine gewisse antiagglutinierende Kraft zuschreiben muss. Zerlegt man die Blutkörperchen in Stroma und in Hämoglobin, so wird das Hämoglobin vom Ricin gar nicht beeinflusst, die Stromata aber ganz in gleicher Weise wie die Blutkörperchen. Das Ricin wirkt agglutinierend auf das Blut aller Säugetiere, wenn auch nicht auf alle gleich intensiv; es wirkt auch auf Vogelblut und Froschblut, während seine agglutinierende Einwirkung auf Fischblut recht gering ist (Lau, Alb. Fraenkel). Ueber das Wesen der Agglutination sind viele Theorien aufgestellt. Nach der ersten von Bordet ausgesprochenen beruht

die Agglutination sowohl der Bakterien als der Blutkörperchen auf „Veränderung der Molekularattraktion der agglutinierenden und der die Attraktion erleidenden Partikelchen“. Für ihn sind Agglutination und Koagulation (z. B. der Milch) gleichartige Vorgänge. Gruber stellt, dies ist die zweite Theorie, wenigstens für die Agglutination der Bakterien ein Klebrigwerden der äusseren Schicht der Bakterienleiber als Ursache hin. Trotzdem diese Theorie von Pfeiffer und von Bordet angegriffen ist, enthält sie ohne Zweifel, was die Hämagglutination anlangt, etwas Richtiges. Nach Malkoff ist der Vorgang der Agglutination als eine „streng nach chemischen Affinitäten verlaufende Reaktion zweier bestimmter Substanzen“. Nach Stassano geht das Ricin mit allen Nukleoalbuminen Verbindungen ein; in analoger Weise könne man sich auch die Verbindung mit der Stromasubstanz der roten Blutkörperchen vorstellen. Nach einer von Kraus & Paltauf aufgestellten Theorie, der ich durchaus beistimme, ist die Agglutination eine Art Gerinnung, d. h. eine Verbindung der agglutinierbaren mit der agglutinierenden Substanz an der Oberfläche der Mikroben bezw. der roten Blutkörperchen. Landois hat diese Substanz der Blutkörperchen schon vor vielen Jahren als Stromafibrin bezeichnet. Nach Joos gehören zur Agglutination drei Dinge, nämlich ausser der agglutinierenden und der agglutinierbaren Substanz auch noch Chlornatrium. Der Prozess ist auch nach diesem Autor nicht etwa ein physikalischer, sondern ein chemischer. — Die roten Blutkörperchen sind jedoch keineswegs der einzige Körperbestandteil, auf welchen sich die agglutinierende Wirkung des Ricins erstreckt. In Plasma und in Serum von Kaninchenblut erzeugt Ricin, wie ich schon mit Stillmark gefunden habe und wie Kraus bestätigt hat, ebenfalls eine Fällung. Diese Wirkung kann man als Präcipitinwirkung bezeichnen; ihrem Wesen nach ist sie der Agglutinationswirkung analog. Das von dem im Serum erzeugten Niederschlage abfiltrierte Ricin hat seine agglutinierende Kraft verloren. So wird es verständlich, dass das Serum im Blute die Agglutinationswirkung auf die roten Blutkörperchen abschwächt. Eine der wenigen Blutarten, dessen Serum vom Ricin nicht gefällt wird, ist das Ziegenblut (Kraus). Weisse Blutkörperchen (lebende und tote), in physiol. Kochsalzlösung suspendiert, werden von Ricin ebenfalls agglutiniert. Damit ist die Wirkung unseres Giftes aber noch keineswegs erschöpft. Es gelang mir, zu zeigen, dass auch isolierte, gewaschene Organzellen, namentlich Leberzellen von Ricin agglutiniert und dadurch tiefgreifend alteriert werden. Da dies auch von isolierten Epithelien z. B. der Bindehaut und der Darmschleimhaut gilt, werden uns die lokalen Wirkungen auf diese verständlich, selbst wenn man von den Veränderungen in den Schleimhautgefässen, welche nebenher gehen, ganz absieht. Die Bewegungserscheinungen von pflanzlichem Protoplasma, z. B. der Tradescantia und Valisneria, werden durch unser Gift rasch sistiert und die betreffenden Zellen dabei abgetötet. Es muss sich also um eine chemische Einwirkung auf Protoplasma überhaupt und nicht etwa nur auf eine einzige Zellenart handeln. Dass nicht alle Protoplasmaarten gleich stark darauf reagieren, ist nicht zu verwundern. Ebenso ist leicht verständlich, dass dickwandige Zellmembranen, wie z. B. die der Hefezellen, einen Schutz verleihen. Auf

Milch wirken sterile Ricinlösungen in der Weise des Chymosins koagulierend ein.

Sympt. Es ist sehr auffallend, dass die Intensität der Wirkungen selbst in den genau beobachteten Fällen des letzten Jahrzehnts keineswegs der Menge der genommenen Samen proportional war. Schon oben wurde bemerkt, dass in einem älteren Falle drei Stück Samen und in einem von Meldrum erst 1900 beschriebenen einige wenige Samen einen erwachsenen Menschen töteten. In einem von Burroughs 1903 genau beobachteten Falle brachten zwei Stück Samen schwere Vergiftung hervor, die nur durch Entleerung der noch im Magen befindlichen Samenstücke glücklich ausging. Dem gegenüber steht der durchaus glaubwürdige Bericht von Polak, dass ein Europäer in Persien fünfzig Stück Ricinussamen einnahm und doch dem Tode entrann. Ebenso berichtete Bispham erst kürzlich, dass er als Militärarzt in Cuba eine Anzahl von Ricinusvergiftungen gesehen habe, die ihm durch die sehr verschiedene Toleranz der Patienten für das Gift auffallend waren. Während nämlich bei einigen Leuten schon Mengen von vier Samen und bei einem Soldaten schon ein einziger Same die heftigsten Erscheinungen hervorrief, vertragen andere eine Handvoll und noch andere über hundert Stück, ohne zu sterben. Ob hier durch wiederholten Genuss eine Immunisierung eingetreten war, oder ob es sich um angeborene Unempfindlichkeit handelt, ist zur Zeit noch unentschieden. Die am häufigsten beobachteten Vergiftungserscheinungen bei Menschen sind Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, heftige Koliken, Durchfälle, Blutentleerungen aus dem After, Tenesmus. Weiter wurden Kopfweh, Fieber, heisse Haut, Brennen im Hals, Durst, kalter Schweiss, kleiner frequenter Puls, Wadenkrämpfe, allgemeine Krämpfe, Pupillenerweiterung, Cyanose, Anurie wahrgenommen. Der Tod erfolgte unter Erschöpfung oder an Krämpfen, manchmal erst nach 6—8 Tagen. Bei Arbeitern, welche dem Ricinusmehlstaub ausgesetzt sind, entstehen namentlich in der ersten Zeit Entzündungen der zugängigen Schleimhäute, namentlich Conjunctivitis. Bei Tieren, denen man Ricinlösungen ins Auge träufelt, kann es zu Geschwürbildung kommen. An Haustieren, welche mit Ricinkuchen vermischtes Futter bekommen haben, nimmt man Diarrhöe, Schwäche der Hinterbeine, Somnolenz wahr. Der Tod kann wie bei Menschen unter Krämpfen eintreten. Ueber den mikroskopischen Blutbefund in vita wird bei der Sekt. mit gesprochen werden.

Sekt. Geschwürbildung an vielen Stellen des Magens und Dünndarms und zahlreiche Blutaustritte in der Umgebung dieser Geschwüre sind die konstantesten Befunde an Menschen. Einmal fand sich Gangrän eines Fusses, welche wohl durch Gefässverlegung zu erklären ist. Bei der Sektion von Pferden und Kühen, sowie bei den von Stillmark vergifteten Katzen, Hunden und Kaninchen fand sich, auch nach subkutaner und intravenöser Applikation, hochgradige hämorrhagische Gastroenteritis, gelegentlich auch diffuse Nephritis, blutige Infiltration der Mesenterialdrüsen, Hämorrhagien im Mesenterium, Netz etc. Nach Subkutanvergiftung fand z. B. Brieger um die Einstichstelle stets Oedem, oft sogar Nekrose, während Stillmark und ich wie auch Cruz bei selbst dargestelltem frischen Ricin

niemals Nekrose, ja manchmal überhaupt fast keine Veränderungen wahrnehmen konnten. Die nach Subkutaninjektion auftretenden Darmveränderungen lokalisieren sich bei kleinen Dosen bei Kaninchen nur im Ileum und im Endstück des Wurmfortsatzes; sie bestehen in punktförmigen Blutaustritten und starker Schwellung und fleckiger Rötung der Peyerschen Plaques. Sie werden mit der Ausscheidung des Giftes in den Darm in Zusammenhang gebracht (Stepanoff, Franz Müller). Bei Fröschen fand Cushny einen mit der Ausscheidung in Verbindung stehenden blutigen Erguss in den Magen. Fast immer findet man an warmblütigen Tieren Schwellung und Rötung der mesenterialen Lymphdrüsen. In der Leber haben Flexner, Cruz und Fr. Müller schwere Veränderungen wahrgenommen. Flexner konnte mit blossem Auge multiple Nekroseherde erkennen. Auch Cruz fand schon makroskopisch Herde hochgradigster Degeneration, die, abgesehen von der hier fehlenden Verfettung, seinen Abbildungen nach an Arsen- und Phosphorvergiftung erinnern. Cruz selbst vergleicht diese herdweise ausser in der Leber auch in der Niere und im Myokard auftretenden Herde mit den durch Mikroben der Diphtherie oder durch Diphtherietoxin hervorgerufenen. In der Niere fand ich wie Cruz vakuoläre Degeneration des Epithels der gewundenen Kanälchen. Ueber die Veränderungen des Blutes und der blutbereitenden Organe schon bei Lebzeiten liegen namentlich von Stepanoff und von Fr. Müller Untersuchungen vor. Nach ersterem bewirkt das Ricin in nicht letalen Dosen kurzdauernde Hypoleukocytose, auf welche eine länger dauernde Hyperleukocytose folgt. Fr. Müller fand fast ausnahmslos bedeutende Hyperleukocytose. Die Zunahme betraf namentlich die eosinophilen oder, richtiger gesagt, die acidophilen Zellen, die jedoch nicht das normale Aussehen hatten, sondern durch Plasmorhexis verändert waren. Diese Zunahme der acidophilen Zellen im Blute gleicht wie der Befund an den Organen dem bei Infektionskrankheiten. Entsprechend der Vermehrung der acidophilen Zellen im Blute fand sich eine Abnahme derselben im Knochenmarke.

Ther. u. Prophylaxe. Kommt man zu einer durch Genuss von Ricinussamen erst vor einigen Stunden eingetretenen Vergiftung, so entleere man Magen und Darm, bis keine Samenfragmente mehr abgehen. Alsdann passen Mucilaginosa, denen tropfenweis Opiumtinktur zugesetzt werden kann, wofern nicht der schon eingetretene Kollaps dies verbietet. Auch schleimige Darmeinläufe sind von Nutzen. Fühlt sich der Patient kalt an, so bringe man ihn zu Bett und lege Wärmflaschen an die Füsse. Auch die Anwendung von Ricinheilserum zu subkutaner Anwendung dürfte von Nutzen sein. Bei dieser Gelegenheit sei bemerkt, dass Ehrlich seinerzeit gerade an Ricin und Abrin die Entdeckung gemacht hat, dass weisse Mäuse durch steigende Dosen dieser Gifte aktiv immunisiert werden können; mithin verhalten sich diese Gifte wie bakterielle Toxine. Es ist nicht ganz von der Hand zu weisen, dass die relative Immunität einzelner Personen, von welcher oben (S. 700) die Rede war, darauf zurückzuführen ist, dass sie schon mehrere Male kleine Dosen Ricinussamen gegessen hatten, ehe sie die zur schweren Erkrankung führende grosse zu sich nahmen. Menschen prophylaktisch gegen Ricin zu immunisieren, hat natürlich

keinen Wert. Wohl aber könnte man in Gegenden, wo die Gefahr der Futterverunreinigung durch Ricinussamen gross ist, die pflanzenfressenden Haustiere nach Cornevin immunisieren. Dieser Autor will nämlich gefunden haben, dass 2 Stunden lang auf 100⁰ erhitztes Ricin bei dreimaliger subkutaner Einspritzung die Haustiere gegen die Ricinussamenvergiftung immunisiert, so dass man diese Tiere dann geradezu mit giftigen Ricinuskuchen mästen kann. Ich selbst habe für die Vereinigten Oelfabriken einige Versuchsreihen gemacht, welche ergeben haben, dass durch länger dauernde Behandlung der grobgepulverten Ricinuskuchen mit überhitztem Wasserdampf eine völlige Entgiftung derselben eintritt, so dass sie dann ohne Gefahr nicht nur als Düngemittel auf den Acker gefahren, sondern sogar auch als Kraftfutter der gewöhnlichen Nahrung der Haustiere beigemischt werden können. In Russland habe ich seinerzeit mit Erfolg der Regierung vorgeschlagen, in den Ricinusölfabriken die Kuchen sofort als Brennmaterial für die Dampfmaschine mit verwenden zu lassen. In Indien werden sie ebenfalls sofort nach der Gewinnung unschädlich gemacht, indem man sie durch Erhitzen in Leuchtgas und Ammoniak verwandelt. Einer dieser Vorschläge lässt sich in allen Fällen anwenden und dadurch vielem Unheil vorbeugen. Die aus dem Auslande zu uns nach Deutschland importierten Futterkuchen untersuche man pharmakognostisch, und in zweifelhaften Fällen prüfe man den mittels physiol. Kochsalzlösung gewonnenen Auszug derselben durch den Agglutinierungsversuch mit verdünntem Schlachthausblut im Reagenzglas.

Nachw. Ricinusöl lässt sich in den Presskuchen meist noch in geringer Menge nachweisen. Das pharmakognostische Bild der Samen ist ebenfalls ein charakteristisches, namentlich durch den Reichtum an Eiweisskrystallen, die durch das Auspressen keineswegs alle unkenntlich werden. Das Ricin selbst ist ein schon durch Magnesiumsulfat aussalzbares Eiweiss ohne Spezialreaktionen, welches bei Zumischung zu Speisen weder durch die Zunge noch durch chemische Prüfung nachweisbar ist. Aus verdünnten wässerigen Lösungen kann es nach Cushny gewonnen werden, indem man Fibrinflocken in diese einträgt, auf denen es sich niederschlägt. Die mit Wasser gewaschenen Flocken werden dann mit Sodalösung behandelt, wobei das Gift in Lösung geht. Nach geschehener Neutralisierung würde das Gift, wie bei der Prüfung der Futterkuchen vorhin angegeben ist, durch den Agglutinierungsversuch nachgewiesen werden müssen. Auf den Versuch im Reagenzglas hätte man dann noch den durch Einspritzung unter die Haut von Meerschweinchen folgen zu lassen. Da sich nach Bollinger auch die Milch von Tieren, welche ricinussamenhaltige Leinkuchen gefressen hatten, giftig erwies, würde man bei Fällen von Haustiervergiftungen, falls Milchkühe dabei mit erkrankt sind, auch die Milch auf Ricin zu untersuchen haben. Ebenso würde die Milch auch auf etwa entstandenes Antiricin zu untersuchen sein, da ja auch z. B. Tetanus- und Diphtherieantitoxin in die Milch übergehen. Nach Analogie der Versuche von Friedberger, welche den Uebergang von Agglutininen in den Harn dargethan haben, dürfte auch das Ricin unter Umständen im Harn auftreten können. Die Untersuchung des Blutserums auf Antiricin geschieht nach Jacoby durch Aussalzen; das Antiricin fällt zwischen ¼ und ⅓ Sättigung mit Ammonsulfat. Das wieder gelöste Antiricin, sowie das antiricinhaltige Blutserum giebt mit Ricinlösungen einen voluminösen Niederschlag (Jacoby). Die roten Blutkörperchen hoch immunisierter Tiere enthalten kein Antiricin und sind daher nach Entfernung des Serums der Ricinagglutination gerade so zugängig wie normale rote Blutkörperchen.

Lit. Tuson, Chem. News **9**, 1864; ref. in Jahresber. der Chemie 1864, p. 457 u. 1870, p. 877. — E. Werner, Pharm. Ztg. f. Russland **9**, 1870, Nr. 2, p. 33. — F. Benecke, Ztschr. d. österr. Apoth.-Vereins **25**, 1887, p. 421 (die

Giftigkeit der Ricinuskuchen soll auf Schimmelbildung beruhen). — A. L. Beck, Americ. Journ. of Pharm. 60, 1888, p. 93; Pharm. Ztg. 1888, Nr. 23, p. 164 (Ricinin). — Dixson, Australian Med. Gazette 1887, p. 156; Pharm. Ztg. 1888, Nr. 23. p. 164. — Herm. Stillmark, Dorp. Arbeiten 3, 1889, p. 59; als Diss. im März 1888 erschienen (hier die ältere Kasuistik). — Regenbogen, Berl. tierärztl. Wochenschr. 1888 (Verg. von 35 Pferden). — J. R. Green, Proc. Roy. Soc. 48, 1890, p. 370 (Lipase). — Sigmund, Wiener Mh. f. Ch. 11, 1890, p. 272; Sitz.-Ber. d. k. k. Ak. d. Wiss. in Wien, Math.-Nat. Kl. Bd. 100, Abt. 1 vom 1. Juli 1891 (Lipase). — E. M. Wolfson, Wratsch 1891, Nr. 46 (6 Vergiftungen). — Ehrlich, D. m. W. 1891, Nr. 32 u. 44. — P. Lochtin, Chem.-Ztg. 1892, p. 219 (Ricinuskuchen als Feuermaterial). — Z. f. Nahrungsmittelunters. 6, 1892, Nr. 7, p. 147 (Ric. in Oelkuchen). — Green, Proc. Royal Soc. 48, p. 391; Pharm. Journ. and Trans. 1893, Nr. 1198, p. 1010 (Chymosin in Ricinuskeimlingen). — G. Beauvisage, Danger des tourteaux de Ricin. Lyon 1893. — Derselbe, Toxicité des graines de Ricin. Paris 1894 (Ergänzung zu Stillmark). — Tichomiroff, Z. f. physiol. Ch. Bd. 21, 1895, p. 90. — Bollinger, D. Z. f. Tiermed. Bd. 6. — Krehl & Matthes, Arch. exp. P. Bd. 36, 1895, p. 446. — Stepanoff, Ann. de l'inst. Pasteur 1896, p. 663. — H. J. Berkley, New York Med. Record 1896, march 7 (Wirk. des Ricins auf das Nervensystem). — Flexner, The histological changes produced by ricin and abrin intoxications. New York 1897. — E. Schulze, Chem. Ber. 30, 1897, p. 2197 (Ricidin). — Ehrlich, Fortschr. d. M. 1897, p. 41. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 336. — Cornevin, Journ. de Lyon 1897, p. 25. — Cushny, Arch. exp. P. Bd. 41, 1898, p. 439. — Gonç. Cruz, Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég. 1898, oct. — Derselbe, Arch. de méd. exp. et d'anat. path. 1899, Nr. 2, mars, p. 238 (mit 2 farb. Tafeln). — Bordet, Ann. de l'inst. Pasteur 25, 1899, Nr. 3. — Franz Müller, Arch. exp. P. Bd. 42, 1899, p. 302. — A. L. Stepanoff, Ueber die Wirkung des Ricins bei Vergiftung und Immunisation gegen Leukocytose. Diss. St. Petersburg 1899 (russisch). — Malkoff, D. m. W. 1900, p. 229 (Wesen der Agglutination). — Mart. Hahn & R. Trommsdorff, ebenda 1900, p. 413 (über dasselbe). — R. Kobert, Sitz.-Ber. der naturf. Ges. zu Rostock 25. Mai 1900. — Meldrum, Brit. med. Journ. 1900, febr. 10. — Hutchinson, ebenda 1900, may 12. — Franz Müller, Zieglers Beitr. Bd. 27, 1900, p. 331. — Evans, Chem. Cbl. 1900, I, p. 612 (Ricinin). — E. Friedberger, B. kl. W. 1900, Nr. 53. — H. Stassano, Compt. rend. 131, 1901, p. 72. — Mart. Jacoby, Arch. exp. P. Bd. 46, 1901, p. 28; Hofmeisters Beitr. Bd. 1, 1901, p. 51. — Fröhner, Lehrb. d. Tox. der Haussäugetiere II. Aufl., Stuttgart 1901, p. 271. — R. Kraus, Z. f. Heilkunde Bd. 23, 1902, p. 369. — W. Connstein, E. Hoyer & W. Wartenberg, Chem. Ber. Jg. 35, 1902, p. 3988 u. Jg. 37, 1904, p. 1436. — Danysz, Ann. de l'Inst. Pasteur 1902. — Rehns, Compt. rend. de la soc. de biol. 1902, 28 févr. — Sim. Flexner, University of Pennsylvania med. Bullet. 1902, nov. — Joos, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. 36, 1903, p. 422. — Alb. Fraenkel, Hofmeisters Beitr. Bd. 4, 1903, p. 224. — L. Brieger, Festschr. zum 60. Geburtstage für R. Koch, Berlin 1903, p. 445. — P. Walden. Chem. Ber. Jg. 36, 1903, p. 781 (Ester der Ricinolsäure). — Th. Madsen & L. Walbum, Bullet. de l'acad. roy. des sc. de Danemark 1904, Nr. 3; Chem. Cbl. 1904, II 1, p. 607 (die Verbindung von Ricin u. Antiricin ist zerlegbar). — W. N. Bispham, Americ. Journ. of the med. sc. 1903, aug.; Inn. Cbl. 1904, p. 510. — Burroughs, Brit. med. Journ. 1903, II, oct. 3; Inn. Cbl. 1904, p. 511. — Maur. Nicloux, Compt. rend. 138, 1904, p. 1175; vergl. Chem. Cbl. 1904, I, p. 1655 u. II, p. 134. — Alb. Schütze, D. m. W. 1904, p. 309 (Fettspaltung). — Schulze & Winterstein, Z. f. physiol. Ch. Bd. 43, 1904, p. 211; Chem. Cbl. 1905, I, p. 263 u. 456. — L. Maquenne & Philippe, Compt. rend. 138, 1904, p. 506; Chem. Cbl. 1905, I, p. 456.

3. Abrin.

Abrus precatorius L. (Papilionaceae) ist ein aus Ostindien stammender, aber jetzt in tropischen Ländern weit verbreiteter Baum. Wurzel, Zweige und Blätter enthalten das ungiftige, diuretisch wirkende Glykosid Glycyrrhizin, welches sich auch im Süssholz, Radix Liquiritiae, und in der Hauhechelwurzel, Radix

Ononidis, findet und uns hier nicht interessiert. Hier handelt es sich um die Abrussamen, Semina Jequirity, welche die Araber als Augen des Hahnes bezeichnet haben, da sie in der That damit im Aussehen Aehnlichkeit haben. Da sie häufig zu Rosenkränzen verarbeitet worden sind, werden sie auch als Paternostererbsen bezeichnet. Die durch de Wecker in Europa bekannt gewordene entzündungserregende Wirkung des in Südamerika als Volksmittel üblichen Jequirityaufgusses für das Auge bezogen Cornil & Berlioz, Sattler und andere anfangs auf eine spezifische Bakterie. Im Jahre 1884 publizierten Warden & Wadell, dass die seit langer Zeit auch in Indien bekannte Giftigkeit der Samen (für das Vieh) auf Eiweissstoffen beruht. 1889 gaben Sydney Martin & Norris Wolfenden an, dass es sich dabei um ein Globulin und eine Albumose handle. Noch in demselben Jahre veröffentlichte ich, dass es sich um eine Substanz handelt, welche mit dem Ricin ungemein grosse Aehnlichkeit sowohl hinsichtlich der chemischen Natur als auch in Bezug auf die Wirkungen besitzt. Die Unterschiede bestehen in folgendem: 1. Auf die Augenbindehaut wirkt Abrin viel heftiger entzündend ein als Ricin. So erklärt sich die alte Volksanwendung, ein sehr verdünntes kaltes Infus der Samen als Reizmittel des Auges bei Trachom zu verwenden. 2. Gegen Ricin immunisierte Tiere sind für Abrin ebenso empfindlich als nicht immunisierte (Ehrlich) und umgekehrt. 3. Pepsinsalzsäure hebt die agglutinierende Wirkung des Ricins auf, die des Abrins aber nicht (Hausmann). Die chemische Uebereinstimmung beider zeigt sich nicht nur darin, dass beide beim fraktionierten Aussalzen gleichzeitig fallen, sondern auch darin, dass beide bei Trypsinbehandlung noch wirken, wenn die ihnen anhaftende Eiweisskomponente abverdaut ist (Hausmann).

Aet. In Indien dient eine in Stäbchenform gebrachte und dann getrocknete Paste aus den frischen Samen als Mordwaffe zur Viehvergiftung. Die getrocknete Paste wird nämlich sehr hart, so dass sie zugespitzt und in die Haut gestossen werden kann. Hier bricht die Spitze ab und führt langsam aber sicher den Tod herbei. Bei uns in Europa kommen die Samen als Halsketten, Rosenkränze und zu Spielsachen verarbeitet in den Handel. Ich konnte auf dem Dorpater Jahrmarkte derartige sehr billige Gegenstände mehrfach wahrnehmen. In Dresden fand sie Schmorl in einem kleinen Drogengeschäfte. Auf Befragen, wozu sie dienen, erhielt er die Antwort, dass sie dann und wann besonders von der ländlichen Bevölkerung als Kinderspielzeug verlangt würden. Ein Dresdener Lehrer erhielt solche von einem Schüler, dessen Geschwister sie zum Spielen benutzt hatten, mit der Frage nach der Natur dieser Gebilde vorgelegt und wurde beim Versuch, den Geschmack derselben festzustellen, schwer krank. Endlich sind durch die Benutzung des Aufgusses dieser Samen zu augenärztlichen Kuren früher nicht selten Patienten namentlich in Südamerika schwer geschädigt worden, weil man die zur Jequirity-Ophthalmie führende entzündungerregende Wirkung nicht zu dosieren verstand. Wir werden unten sehen, dass dies jetzt besser geworden ist.

Sympt. Ich habe schon 1889 festgestellt, dass die als Spielzeug käuflichen Abrussamen meist so fest eingetrocknet sind, dass ein Ver-

schlucken derselben in nicht stark zerkleinertem Zustande keine Wirkung hervorzubringen braucht. So wird es verständlich, dass wir bis jetzt, abgesehen von der Wirkung aufs Auge, nur 2 Fälle von Verg. von Menschen durch Abrus kennen. Der erste wurde von Prof. Simi schon 1884 beobachtet. Er betraf ein 19jähriges Mädchen, welchem wegen Trachom ins rechte Auge Jequirityinfus geträufelt worden war. Dabei war eine kleine Menge durch den Thränennasengang abgeflossen und in den Rachen gekommen. 24 Stunden nach der Einträufelung klagte die Patientin über Schmerzen im Halse und fieberte stark. Die Untersuchung ergab Schwellung der rechtsseitigen Halsdrüsen; ebenso war die rechte Gesichts- und Halshälfte geschwollen; das Schlingen war schmerzhaft, die Inspiration erschwert; im Rachen fand sich eine croupöse Entzündung der Schleimhaut. Der Fall ging in Heilung aus. In dem Falle von Schmorl handelte es sich um einen 37jährigen kräftigen Mann, dem als Lehrer der Naturwissenschaften, wie oben erwähnt wurde, von einem Schüler Abrussamen vorgelegt worden waren. Er nahm sie mit nach Hause und bestimmte sie hier ganz richtig als von Abrus precatorius stammend. Um sich von dem Kern der Samen Kenntnis zu verschaffen, öffnete er die Schale, zerkaute früh 9 Uhr etwa die Hälfte des Kerns (etwa 0,04 g) und spuckte des unangenehm bittersüssen Geschmackes wegen den grösseren Teil wieder aus. Trotzdem er auf keinen Fall mehr als 1 mg Abrin bekommen haben kann, wurde ihm nach 1 Stunde übel; dann bekam er Erbrechen und Durchfall. Diese Erscheinungen steigerten sich im Laufe der nächsten Stunden ganz ausserordentlich; er fühlte sich sehr schwach, so dass er nicht mehr zu stehen vermochte, und seine Haut bedeckte sich mit kaltem Schweisse. Innerhalb 6 Stunden hatte er 20mal Erbrechen und ebensoviele Stuhlentleerungen, die zuletzt nur noch Wasser und Schleim enthielten. Da bis zum Abend die sicher erhoffte Besserung nicht eintrat, sondern die Erscheinungen einen bedrohlichen Charakter annahmen, liess er den mit ihm befreundeten Schmorl rufen. Dieser fand ihn in schwer kollabiertem Zustande; er klagte über Schwäche, Brechneigung, schmerzhafte Koliken, quälenden Stuhldrang. Zunge grau belegt, zitternd; Hände zitternd; Puls beschleunigt, sehr klein. Dank der eingeleiteten Therapie besserte sich der Zustand schon über Nacht; jedoch hielt die Pulsbeschleunigung und Herzschwäche über 6 Tage an. — Betreffs der Wirkung auf Tiere sei auf das über Ricin Gesagte verwiesen. Fieber kann sowohl durch Abrin als durch Ricin hervorgerufen werden, besonders bei tuberkulösen Tieren.

Ther. Im vorliegenden Falle bestand die Behandlung in Eispillen und Opiaten, denen nur noch die Mucilaginosa zuzufügen sind, nachdem die schädlichen Ingesta vorher entfernt worden sind. Dass eine aktive Immunisierung gegen Abrin möglich ist, weiss man in Indien und Ceylon seit Menschengedenken. Man schützt dort die Kühe durch innerliche Darreichung gewisser geheim gehaltener Abruspräparate vor der oben erwähnten Vergiftung. Cornil & Berlioz beobachteten bereits, dass Einspritzungen kleiner Dosen des Infuses immunisierend wirken können. Ehrlich hat dann an weissen Mäusen den Beweis der Möglichkeit einer Fütterungsimmunisierung exakt geliefert. Für die Praxis der Augenärzte hat

Römer ein Jequiritolbesteck durch Merck in den Handel bringen lassen, welches vier Fläschchen mit steriler Abrinlösung (Jequiritol) und fünf Phiolen Antiabrinserum von der Ziege (Jequiritolserum) enthält. Die Einzelheiten über die Handhabung möge man bei Hoor nachlesen. Sobald man durch das Jequiritol, welches nur tropfenweis eingeträufelt werden darf, die gewünschte Stärke der Entzündung des trachomatösen Auges erzielt hat, wird durch das Serum dem Fortschreiten der Entzündung Halt geboten. Hoor hält das Jequiritol bei altem Pannus trachomatosus für unbedingt angezeigt; er betont aber, dass es ein Hornhautmittel und kein Bindehautmittel ist. In Fällen von Vergiftung durch innerlichen Genuss würde das Jequiritolserum sowohl innerlich einzugeben als subkutan einzuspritzen sein, da es schädliche Wirkungen auch in Kubikcentimeterdosen nicht besitzt.

Sekt. Gemäss der agglutinierenden Wirkung auf das Blut aller Warmblüter im Reagenzglas wird es verständlich, wenn Hoor nach subkutaner Einspritzung des Jequiritols bei Mäusen Embolien in allen Organen fand. Nach Schmorl bewirkt Abrin bei Einspritzung nicht letaler Dosen unter die Haut sehr heftige, in Nekrose ausgehende Entzündung der Umgebung und vorübergehenden Haarausfall. Bei grösseren subkutanen Dosen fanden ich und Hellin sowie Schmorl makroskopisch hochgradige Gastroenteritis neben multiplen Blutaustritten unter die serösen Häute. Die mikroskopischen Veränderungen sind von Werhowsky, Flexner und von Schmorl eingehend studiert worden. Danach wirkt das Abrin bei subkutaner Einspritzung ausserordentlich kleiner Dosen ausser aufs Blut und die Blutgefässe besonders intensiv auf den Magendarmtraktus, auf die grossen Unterleibsdrüsen und besonders auf das Herz ein. Wie ich mit Lau feststellen konnte, lassen sich diese Wirkungen zum Teil im Reagenzglas an den in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmten isolierten Zellen dieser Organe darthun, die in hochgradiger Weise alteriert und agglutiniert werden. Die Wirkungen sind bei Fleischfressern (Hunden, Katzen) in jeder Beziehung viel stärker als bei Pflanzenfressern. In den Gefässen des Magens und noch mehr in denen des Darmes fand Schmorl nach subkutaner und nach innerlicher Darreichung starke Stauung und Alterationen der roten Blutkörperchen bis zur Thrombenbildung und zum völligen Zerfall. Unter dem Einflusse dieser Thromben bilden sich mehr oder minder ausgedehnte Nekrosen der Epithelien mit nachfolgender ausgedehnter Geschwürbildung. Nächst dem Verdauungstraktus wird bei Katzen und Hunden vornehmlich die Leber geschädigt. Hier finden sich mehr oder minder zahlreiche kleine nekrotische Herde, meist an der Peripherie der Acini gelegen und von Kapillarthromben abhängig (Schmorl). Diese nekrotischen Herde sind denen bei der Eklampsie frappant ähnlich. Die Nieren werden erst bei etwas längerer Dauer der Vergiftung degenerativ verändert, so dass dann selbst ausgedehnte Epithelnekrosen wahrzunehmen sind. Sehr schwer wird dagegen, wie schon Werhowski angegeben hat, und wie Schmorl bestätigt, die Herzmuskulatur geschädigt. Die Muskelfasern zerfallen der „hydropischen Degeneration", infolge deren sie auf das Doppelte ihres Volumens anschwellen und ein auffallend helles Aussehen annehmen; stellen-

weise gesellt sich hierzu Verfettung. — Sektionen von Menschen liegen nicht vor.

Nachw. Man vergleiche das beim Ricin Gesagte.

Lit. B. Schuchardt, Korr.-Bl. d. allgem. ärztl. Vereins f. Thüringen 1883, Nr. 11, p. 601 (hier die gesamte ältere Lit.). — de Wecker, Annales d'oculist. 88, 1882, p. 24; Compt. rend. **95**, 1882, Nr. 6; kl. Mbl. f. Augenhk. 1882, p. 317. — Cornil & Berlioz, Compt. rend. **97**, 1883, p. 679; Presse méd. Belge 1883, p. 341 u. 806 (die ersten Vergiftungen von Tieren; Immunisierung eines Meerschweinchens). — Warden & Waddell, The nonbacillar nature of Abruspoison. Calcutta 1884. — Bruylants & Venneman, Bull. de l'ac. de méd. de Belgique **18**, 1884, Nr. 1 u. 2 (über dasselbe). — W. Tichomirow, Pharm. Ztg. 1884, Nr. 87, p. 749 (Pharmakognostisches). — Béchamps & Dujardin, Compt. rend. **101**, 1885, p. 70 u. 190 (ein Ferment ist das Wirksame). — A. Severi, Lo Sperimentale 1884, gennaio, p. 36. — Sidney Martin, Proc. of the Royal Soc. **42**, 1887, p. 331. — C. Nicolai, Malys Jbt. 1887, p. 340 (ein äther. Oel ist das Wirksame). — Sidney Martin & Norris Wolfenden, Proc. of the Royal Soc. **46**, 1889, p. 94. — Sidney Martin, ebenda **46**, 1889, p. 99. — R. Kobert, Sitz.-Ber. der Dorpater Naturforscherges. Jg. 1889, p. 114; St. Petersburger Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 40, vom 7. Okt., p. 351. — Colpi, Terapia moderna 1890, maggio; Virch. Jbt. 1890, I, p. 435 (giftige Glykoside sollen die Wirkung bedingen). — Heinr. Hellin, Der giftige Eiweisskörper Abrin und seine Wirkung auf das Blut. Diss. Dorpat 1891 (mit viel Lit.). — Ehrlich, D. m. W. 1891, Nr. 44. — J. G. Carpenter, The American Practitioner and News 1891, 1 aug., p. 74 (das Pulver der Samen zum Einblasen ins Auge empfohlen!). — Henry Kraemer, Americ. Journ. of Pharm. **66**, 1894, Nr. 11, p. 530 (Immunisierung der Kühe). — David Hooper, Pharm. Journ. and Trans. 1894, p. 937 (die Abrusblätter enthalten 9—10% Glycyrrhizin). — Krehl & Matthes, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 445 (Abrin u. Ricin machen Fieber wie Tuberkulin). — Répin, Ann. de l'inst. Pasteur **9**, 1895, p. 517. — Werhovsky, Zieglers Beitr. Bd. **18**, 1896, p. 115. — Schmorl, Jahresber. d. Ges. f. Natur- u. Heilk. zu Dresden für 1899—1900. — Masselon, Clin. Ophthalm. 1900, Nr. 8, p. 93 (das Samenpulver zum Einstäuben ins Auge empfohlen!). — R. Kobert, Sitz.-Ber. der naturforsch. Ges. zu Rostock vom 25. Mai 1900, Nr. 3. — Paul Römer, Graefes Arch. Bd. **52**, 1901; kl. ther. W. 1901, Nr. 37, p. 1233. — N. Sieber, Z. f. physiol. Ch. Bd. **32**, 1901, p. 573 (Peroxyde entgiften das Abrin). — W. Hausmann, Hofmeisters Beitr. Bd. **2**, 1902, p. 134. — S. K. Dzierzgowski & N. O. Sieber-Schoumoff, Arch. des sc. biol. 8, 1902, p. 461 (Abrin wird im Darm zum Toxoid). — K. Landsteiner, W. kl. Rundschau 1902, Nr. 40 (aus agglutinierten Blutkörperchen lässt sich das Abrin wieder gewinnen). — N. Sieber, Arch. des sc. biol. **9**, 1903, p. 151 (Peroxyde entgiften das Abrin; tierische u. pflanzliche Oxydasen aber nicht). — Karl Hoor, Das Jequirity, das Jequiritol u. das Jequiritolserum; Halle 1903. — Paul Römer, Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie etc.; Wien 1904.

Anhang. Ein in den Samen von Cassia Absus (Papilionaceae) enthaltener, dem Abrin scheinbar analog wirkender Giftstoff, den wir als **Absin** bezeichnen können, bedarf dringend weiterer Prüfung. Unser ganzes bisheriges Wissen über dieselben hat Schuchardt zusammengestellt.

Lit. Bernh. Schuchardt, Korr.-Bl. d. allgem. ärztl. Vereins von Thüringen Jg. **13**, 1884, Nr. 8, p. 296. — Maisch, Americ. Journ. of Pharm. 1885, june, p. 295.

4. Crotin.

Mit dem Namen Crotin (Krotin) habe ich durch meine Schüler Stillmark, Elfstrand und Lau eine Substanz bezeichnen lassen, welche nach demselben Verfahren wie das Ricin und das Abrin darstellbar ist und chemisch dem Ricin ungemein ähnlich ist, nur dass hier als Aus-

gangsmaterial die enthülsten und entölten Samen von Croton Tiglium (Euphorbiaceae) dienen. Über das sehr giftige Oel dieser Samen habe ich bereits S. 546—550 gesprochen.

Wirk. Während das Abrin und das Ricin die Blutkörperchen aller bis jetzt geprüften Warmblüter agglutinieren, hat das Crotin nicht auf alle Blutarten ein und dieselbe Wirkung; vielmehr müssen wir drei Gruppen unterscheiden. In die erste Gruppe rechne ich diejenigen Blutarten, deren rote Blutkörperchen ganz wie vom Abrin oder Ricin agglutiniert werden. Hierher gehören die des Rindes, Schafes, Schweines, Hechtes, Barsches und Frosches. Die Blutkörperchen des Kalbes verhalten sich jedoch anders als die des erwachsenen Rindes und gehören eher in die zweite Gruppe. Die Blutkörperchen der Tiere der zweiten Gruppe werden nicht agglutiniert und scheinbar überhaupt nicht beeinflusst. Hierher gehören die des Hundes, Meerschweinchens, Egels, Huhns, der Ratte, Gans und der Taube, sowie die des Menschen. Eine dritte Gruppe von Tieren haben Blutkörperchen, welche vom Crotin hämolysiert werden. Hierher gehören die des Kaninchens und die der Krähe. Wie man sieht, entsprechen diese drei Gruppen keineswegs drei gesonderten Tierkreisen, sondern die Zusammensetzung jeder Gruppe ist eine bunte und scheinbar willkürliche. Auch kommen Schwankungen vor, indem z. B. das Katzenblut in Dorpat bei Elfstrands Versuchen hämolysiert wurde, während Lau bei den Katzen von Rostock diese Wirkung stets vermisste. Auch bei Kaninchen fanden Ehrlich, Morgenrot, Jacoby und ich in Bezug auf die Hämolyse durch Crotin sehr grosse individuelle Schwankungen. Eine Immunisierung ist gegen Crotin wie gegen Ricin und gegen Abrin möglich. So konnte Morgenstern ohne Mühe eine Ziege immunisieren. Das Serum derselben gab im Reagenzglas infolge seines Anticrotingehaltes mit Crotinlösung einen Niederschlag. Jacoby wiederholte den Versuch am Kaninchen und bekam hier natürlich ein Anticrotin, welches seiner Wirkung auf Kaninchenblutkörperchen nach als Antilysin bezeichnet werden muss, denn es hebt die hämolytische Wirkung des nachher zugesetzten Crotins auf. Merkwürdig ist, dass kleine Mengen dieses Antilysins die hämolytische Kraft des Crotins auf Kaninchenblutkörperchen nicht nur nicht herabsetzen, sondern steigern. Dadurch wird es verständlich, dass auch Hausmann bei gewissen Abrinpräparaten durch unvollkommene Absättigung mit Antiabrin eine Steigerung der agglutinierenden Wirkung statt der erwarteten Verminderung eintreten sah. Nach Jacoby wirkt Grüblersches Pepsin bereits in der Kälte und bei neutraler Reaktion auf Crotin wie Anticrotin, da es ein Pseudoanticrotin enthält. Pepsinsalzsäure hatte schon Elfstrand als ein Mittel erkannt, welches die Giftigkeit des Crotins rasch aufhebt. Lust hat die Versuche Jacobys fortgesetzt und gefunden, dass das Pseudoanticrotin ein normaler Bestandteil der Magenschleimhaut des Schweines ist. Er hat es zu isolieren versucht und gefunden, dass es hitzebeständig, pepsinbeständig und nicht dialysierbar ist. Es giebt keine Biuretreaktion. Es wirkt auf Kaninchenblutkörperchen bei neutraler, saurer und alkalischer Reaktion antihämolytisch. Die Wirkung des normalen Anticrotins auf die Blutkörperchen wird durch das Pseudoanticrotin erheblich verstärkt.

Antitoxisch wirkt letzteres jedoch nicht. Kleine Mengen dieses Pseudoanticrotins finden sich auch im Darm und in der Lunge, aber nicht in der Leber. Es lässt sich durch Totalsättigung mit Ammonsulfat aus seinen Lösungen aussalzen.

Lit. Elfstrand, Görbersdorfer Veröffentlichungen, hsgb. von R. Kobert, Bd. **1**, Stuttgart 1898, p. 1. — Carl Lau, Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901. — Mart. Jacoby, Hofmeisters Beiträge Bd. **4**, 1903, p. 212. — Franz Alex. Lust, ebenda Bd. **6**, 1905, p. 132.

5. Curcin.

Dass die Samen der schwarzen Brechnuss, Jatropha Curcas L. s. Curcas purgans Endl. (Euphorbiaceae) ein giftiges, mit dem Crotonöl nicht identisches Oel enthalten, welches zu technischen Zwecken in grossen Mengen auch in Deutschland benutzt wird, ist schon S. 550 bis 552 dargetan worden. Dort findet sich auch eine Abbildung der Pflanze und ihrer Samen. In den entölten Samen findet sich, wie ich durch Siegel habe nachweisen lassen, noch ein Gift, welches mit Ricin und Crotin in eine Gruppe gehört, aber mit keiner von beiden Substanzen identisch sondern viel leichter zersetzlich als diese ist. Wir haben es als Curcin bezeichnet. Es bedingt bei innerlicher, subkutaner und intravenöser Applikation bei verschiedenen Tierarten in sehr kleinen Dosen eine Vergiftung, welche ähnliche Sektionsbefunde ergiebt wie Ricin und Crotin, nur ist die Entzündung des Darmkanales geringer. Die Wirkung auf Blut verdient eine eingehendere Prüfung als sie bisher gefunden hat, da wir wegen Mangel an frischem Material die Untersuchung vorzeitig abbrechen mussten. Alte verlegene Samen, welche leichter im Handel zu haben sind, liefern sehr inkonstante Ergebnisse. Eine Immunisierung scheint rasch einzutreten.

Lit. Aug. Siegel, Ueber die Giftstoffe zweier Euphorbiaceen. Diss. Dorpat 1893. — R. Kobert, Bulletin of Pharmacy 1893, may; Apoth.-Ztg. 1893, p. 596.

Anhang. Mit dem Namen **Hurin** bezeichnen Boussingault & Ribero einen Giftstoff des Sandbüchsenbaums, Hura crepitans L. (Euphorbiaceae). Da seit langer Zeit bekannt ist, dass der Milchsaft dieser Pflanze ätzend und die ölreichen Samen purgierend wirken, so lag es nahe, zu vermuten, dass es sich auch hier um einen Stoff handelt, der in die Gruppe des Crotins und Ricins gehört. Ich habe daraufhin zwei sehr grosse, ganz frische Früchte dieser seltenen Pflanze durch Lau untersuchen lassen. Es gelang jedoch weder aus den frischen Samen noch aus dem Fruchtfleische ein Wasserextrakt zu gewinnen, welches auf Blutkörperchen oder auf kleine Warmblüter giftig wirkte. Weiteres frisches Material war nicht zu beschaffen. — Als Hura strepens Willd. bezeichnet man eine Varietät des Sandbüchsenbaumes, die wie dieser in Südamerika heimisch ist. Der Milchsaft dient als Anthelminthicum und als Betäubungsmittel von Fischen. Die Wurzelrinde besitzt stark drastische Eigenschaften. Eine pharmakologische Untersuchung scheint weder mit dem Safte noch mit der Wurzelrinde bisher angesteckt worden zu sein.

Lit. Carl Lau, Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901. — G. Dragendorff, Heilpflanzen, p. 385.

6. Robin.

Die falsche Akazie, Robinia Pseudoacacia L. (Papilionaceae), welche aus Nordamerika stammt, aber jetzt in Deutschland einer der beliebtesten Bäume für Promenaden und Gärten bildet, enthält in verschiedenen Teilen verschiedene Stoffe. In den Blüten findet sich ein von Zwenger & Dronke zuerst dargestellter, als Robinin bezeichneter gelber, glykosidischer, ungiftiger Farbstoff, welcher grosse Aehnlichkeit mit dem Rhamnolutin besitzt. Daneben enthalten die Blüten Asparagin und Zucker. Die Wurzelrinde soll süssholzartig schmecken, aber in grösseren Mengen Brechdurchfall erregen. Die Blätter enthalten ausser einem eigenartigen Gifte etwas Indikan. Nach Coltman werden sie in China von armen Leuten bisweilen abgekocht und genossen; 24—48 Stunden danach kommt es zu Fieberschauern, Anschwellung der Zunge und des subkutanen Gewebes der gesamten Hautdecken, besonders aber der Lider. Durchfall besteht nicht, sondern umgekehrt Obstipation. Allmählich geht die Erkrankung spontan zurück. Nach Cornevin und nach Girard zwar sind die Blätter unserer Pflanze für das Vieh ein vorzügliches Futter: aber Fröhner bestreitet dies und tritt dafür ein, dass sie z. B. beim Pferde Stomatitis verursachen. Als im Notstandsjahre 1893 die Akazie als Futterersatzmittel empfohlen wurde, starben danach einem Landwirte, der doch vermutlich die Blätter verfüttert hatte, 3 Kühe. Um welches Gift es sich in den Blättern handelt, ist ganz unbekannt. Cornevin erklärt ausser den Blättern auch die Zweige, Blüten, Hülsen und Samen der R. Pseudoacacia und anderer Arten für Pferde, Rinder, Schafe und Ziegen für ungiftig. Ich kann mich dieser Meinung nicht anschliessen. Die Zweig- und Stammrinde wenigtens muss ich entschieden für giftig erklären. Ueber Vergiftung von Pferden durch die Rinde liegen zwei Berichte von Wolberg und von Zapel vor. In dem Falle von Wolberg starben von 7 erkrankten Pferden 3. Die Tiere Zapels bekamen Stuhlverhaltung, Auftreibung des Leibes, stieren Blick, Vermehrung der Puls- und Atemfrequenz, dunkelrote Färbung der sichtbaren Schleimhäute, Schwäche im Hinterteil, bis zur vollkommenen Lähmung sich steigernd. Auch im Frankreich wurden 6 solche Fälle beobachtet, die sämtlich letal ausgingen. Lewin führt aus der Kasuistik, welche Menschen betrifft, folgenden Fall an. Drei Kinder kauten die Rinde unserer Pflanze und bekamen nach einer Stunde wiederholtes Erbrechen, Schlafsucht, Stupor, Pupillenerweiterung, krampfhafte Zuckungen. Eins der Kinder wurde leichenblass, die Augen sanken ein, die Lippen wurden livid und der Puls sehr schwach. Stimulantien wandten den drohenden Tod ab. In einem anderen Falle erkrankten 32 Knaben, welche die innere Rinde der falschen Akazie gekaut hatten, schwer. Power, welcher die Akazienrinde wiederholt eingehend untersucht hat, fand darin neben Zucker, Fett, Gerbstoff und einem ungiftigen Harze das Glykosid Syringin $C_{17}H_{24}O_9$, Syringinsäure, mehrere alkaloidartige Substanzen, sowie eine Phytalbumose, für deren wirksamen Komplex Erlich unter Zustimmung von Power den Namen Robin in Vorschlag gebracht hat. Nach Power hat das Rohpro-

dukt dieser Substanz saure Reaktion, ist in Wasser und Salzlösungen löslich und durch Säuren aus diesen Lösungen ausfällbar. Beim Erhitzen der wässerigen Lösung auf dem Wasserbade wird es koaguliert und entgiftet. Es giebt alle Farbenreaktionen der Eiweisskörper und wird durch alle Eiweissreagentien gefällt. Natürlich ist die Vermutung auszusprechen, dass die toxische Substanz dabei nur von einer indifferenten Phytalbumose mitgerissen wird, selbst aber anderer Natur ist. Die beim Verbrennen des Rohproduktes erhaltene Asche besteht zum grossen Teile aus Eisenphosphat. Power erklärt die Eiweisssubstanz für ein Nukleoproteid. Fällt man den wässerigen Auszug der Rinde mit starkem Alkohol, so schliesst der entstehende Nukleoproteidniederschlag auch noch ein glykosidspaltendes Enzym und ein Chymosin ein. Er besitzt daher die Fähigkeit, aus Amygdalin Blausäure und aus Sinigrin Senföl zu entbinden und Milch bei neutraler Reaktion zu koagulieren. Die agglutinierende Wirkung des Robins für Blutkörperchen wurde von mir 1892 gefunden und von Lau für die des Schweines, Hammels, Kaninchens, Meerschweinchens, Kalbes, Frosches und namentlich der Krähe bestätigt, während die des Menschen, Hundes und der Katze nicht agglutiniert, aber auch nicht hämolysiert werden. Nach subkutaner Einspritzung an Kaninchen kommt es zur Ausscheidung von Eiweiss, Cylindern und Blut im Harn, sowie zu Transsudationen in Brust- und Bauchhöhle, Magengeschwüren, Nephritis etc. Die Sektion der Pferde in dem Berichte von Zapel ergab wässerigen Darminhalt, Rötung der Darmschleimhaut und starkes Lungenödem. Das Blut war wenig geronnen. Ehrlich erklärt das Robin zum Teil für ein natürlich vorkommendes Toxoid des Ricins. Die Immunisierung gegen Robin gelingt leicht. Ehrlich fand, dass das dabei entstehende Antirobin dem Antiricin sehr ähnlich ist.

Lit. Power & Cambier, Pharm. Journ. and Trans. 1890, p. 711; Pharm. Rundschau 1890, p. 37. — Zapel, Z. f. Veterinärkunde 1891, p. 456 u. 1894, p. 42. — Cornevin, Journ. de Lyon 1893. — Girard, Naturwiss. Rundschau 1893, p. 329. — Lewin, Lehrb. d. Tox., zweite Aufl., 1897, p. 283. — Ehrlich, Klin. Jahrbuch Bd. 6, 1897, p. 315. — Fröhner, Lehrb. d. Tox. f. Tierärzte, zweite Aufl., 1901, p. 277. — Dragendorff, Heilpflanzen, 1898, p. 321. — A. G. Perkin, Proc. Chem. Soc. 1900, Nr. 219, p. 45 u. 1901, Nr. 236, p. 87 (Robinin). — E. Schmidt, Apoth.-Ztg. 1901, Nr. 41, p. 357 (Robinin). — Kobert, ebenda Nr. 42, p. 365. — Fred. B. Power, Pharm. Journ. 67, 1901, p. 258 u. 275. — Pierre Elie Felix Perrédès, Pharm. Journ. 1901, 3 aug. (Pharmakognosie der Akazienrinde, mit Tafeln). — Carl Lau, Ueber vegetabilische Blutagglutinine. Diss. Rostock 1901.

Anhang. In der Robinia scandens Willd. s. Lonchocarpus Nicou DC., die auch gelegentlich als Robinia Nicou Aubl. bezeichnet wird, findet sich ein von Geoffroy untersuchter Giftstoff, welcher noch bei millionfacher Verdünnung als Fischgift wirksam ist. Mir ist unbekannt, ob er mit dem Robin in Beziehung steht; jedenfalls ist zu vermuten, dass auch noch andere Robinienarten robinartige Stoffe enthalten. Vielleicht gehört auch Robinia sepium Sw. s. Lonchocarpus latifolius H. B. K. hierher, die noch jetzt als Fischgift etc. benutzt wird.

Lit. E. Geoffroy, Journ. de Pharm. et de Chim. [5 sér.] 26, 1892, nov., p. 454.

7. Präzipitine.

Unter Präzipitinen versteht man Stoffe, welche unter gewissen Umständen sich im Blutplasma bilden und dem Serum dieses Plasmas die Fähigkeit verleihen, mit gewissen körperfremden Eiweissstoffen selbst im Reagensglase Niederschläge zu bilden. Für die eigentliche Toxikologie haben diese Substanzen bis jetzt noch keine Bedeutung, wohl aber diagnostische für die gerichtliche Medizin, und deshalb wollen wir hier kurz darauf eingehen. Wie man Tiere gegen Toxine aktiv immunisieren kann, indem man ihnen immer grössere Dosen dieser Toxine intravenös einspritzt, so kann man dies auch gegen die giftigen Wirkungen fremder Blutarten und zwar gesondert gegen fremde Blutkörperchen und gegen fremde Blutsera. Tchistovitsch hat zuerst festgestellt, dass nach der eben angedeuteten Behandlung eines Tieres mit dem Serum einer anderen Spezies bei Mischung des ersteren Serums mit dem letzteren ein Niederschlag entsteht. Dann hat Bordet gezeigt, dass auch bei Injektion von anderen eiweisshaltigen Stoffen, also z. B. von körperfremder Milch, eine ähnliche präzipitierende Fähigkeit im Serum des behandelten Tieres entsteht. Hierauf haben Ehrlich und Bordet die Spezifizität dieser Präzipitine nachgewiesen. Myers erhielt Präzipitine für das Globulin des Blutserums von Schafblut und Rinderblut, für Hühnereiweiss und für Pepton von Witte. Wassermann hat dann auf dem Kongress für innere Medizin 1900 mitgeteilt, dass bei Behandlung von Tieren mit Milch nach Bordet, also z. B. mit Kuhmilch, ein Serum entsteht, welches nur die Eiweisskörper der Kuhmilch fällt, aber nicht diejenigen der Frauenmilch, Ziegenmilch u. s. w., d. h. welches spezifisch wirkt. Uhlenhuth hat hierauf im November 1900 von seinen Untersuchungen über Differenzierung der verschiedenen Eieralbumine berichtet und dabei sowie auch später (am 1. Dezember 1900) auf die wichtige Frage der Differenzierung von Menschen- und Tierblut hingewiesen. Diese weiter auszuarbeiten war seine nächste Aufgabe. Eine solche praktisch und forensisch brauchbare Methode der Differenzierung von Menschen- und Tierblut hat Uhlenhuth dann am 7. Februar 1901 bekannt gegeben. Am 8. Februar 1901 hat Wassermann die Uhlenhuthsche Publikation bestätigt. Bald erfolgten weitere Veröffentlichungen von Wassermann & Schütze, von Ziemke und anderen über diese Methode. Es hat sich später herausgestellt, dass man durch Behandlung eines Tieres mit Frauenmilch spezifische Präzipitine nicht nur für menschliches Milcheiweiss, sondern auch für menschliches Bluteiweiss erhält, und dass man umgekehrt mit einem Serum, in welchem mit dem Blutserum einer anderen Spezies Präzipitine erzeugt sind, auch die Eiweisskörper der Milch dieser Tiergattung fällen kann. Die Blutdifferenzierungsmethode ist daher nur eine Unterabteilung der allgemeinen Eiweissdifferenzierungsmethode. Man kann auch nicht irgend welche verdächtigen Flecken mit dieser Methode allein als Blut kennzeichnen, sondern man kann nur nach Feststellung eines Fleckens als Blut mit den bewährten alten Methoden nun durch die Präzipitine entscheiden, ob es sich um Menschen- oder Tierblut handelt. Die juristische Verwertung der

Uhlenhuthschen Methode berücksichtigt auch dies ganz ausdrücklich, wie Hauser und Uhlenhuth durch Anführung der in Deutschland und Oesterreich erlassenen Verordnungen zeigten. Die von Wassermann behauptete Möglichkeit von Justizirrtümern erscheint übertrieben. Die Angaben von Myers sowie von Sacconaghi, dass sich ein Präzipitin für Albumosen und Peptone erzeugen lasse, möchte ich mit Michaelis abweisen, denn bei der Verdauung werden alle körperfremden Eiweisse natürlich aller derjenigen „Gruppen" beraubt, welche körperfremd sind und gegen welche Antisubstanzen gebildet werden können. Aus den sich dabei ergebenden indifferenten peptischen Spaltprodukten baut dann der Organismus synthetisch die körpereigenen Eiweissstoffe selbst auf. Da jedes Serum mehrere Eiweissstoffe enthält (Serumeiweiss, Globulin), so entstehen bei jeder Immunisierung durch Einspritzen von Vollserum stets mehrere Agglutinine. Wie Falloise zeigte, tritt die präzipitierende Kraft des Kaninchenserums viel deutlicher und viel schneller nach Injektion von Globulinen als nach Injektion von Albuminen auf. Aber nach Injektion von Albuminen werden auch Globuline mit gefällt. Da man nach Bermbach Kaninchen durch Einspritzen z. B. von Kuh-, Menschen- und Schafserum gleichzeitig gegen die Vollsera dieser drei Blutarten immunisieren kann, so ist damit bewiesen, dass der Organismus ohne Mühe gleichzeitig mindestens sechs verschiedene Präzipitine erzeugen kann. Man nennt solches Serum polyvalentes Präzipitinserum. Bei manchen kaltblütigen Tieren finden sich nach Noguchi im normalen Blutserum Präzipitine, Agglutinine und Hämolysine für das Blut warmblütiger Tiere. Umgekehrt übt das Serum mancher warmblütigen Tiere, wie z. B. das des Pferdes, agglutinierende und präzipitierende Wirkung auf das Blut gewisser Kaltblüter aus. Bei ausgedehnten Verbrennungen treten im Blute des Verbrannten bekanntlich schwere Veränderungen ein. Nach Dieterichs beruhen diese auf Bildung von Agglutininen, Hämocytotoxinen und Hämolysinen, deren Wirkung sich gegen das eigene Blut richtet. Auf die durch Einspritzung von Bakterien oder deren Stoffwechselprodukten hervorgerufene Bildung von Bakterienagglutininen gehe ich hier natürlich nicht ein. Ich bemerke nur, dass die Entdeckung dieser wichtigen Thatsache durch Gruber & Durham sowie durch Widal im Jahre 1896 eine Speziallitteratur hervorgerufen hat, welche schon über tausend Arbeiten umfasst. Ich verweise betreffs derselben auf die schon mehrfach erwähnte Monographie von P. Römer.

Lit. Tschistowitsch, Ann. de l'Inst. Pasteur **13**, 1899. — J. Bordet, ebenda **13**, 1899, p. 225. — Myers, Bakt. Cbl. 1900; Lancet 1900, II, july. — Wassermann, Verhdl. des Kongr. f. inn. Med. 1900, p. 501. — Wassermann & Schütze, D. m. W. 1900, Nr. 30. — Zuelzer, ebenda 1900, Nr. 14 (Harneiweiss wirkt wie Blutserum). — Leclainche & Vallée, Semaine méd. 1901, Nr. 4 (über dasselbe). — Schütze, Z. f. Hyg. u. Infkr. 1901 (Versuche mit denaturiertem Muskeleiweiss). — Kowarski, D. m. W. 1901, Nr. 27 (Versuche mit Getreideeiweiss). — Stern, D. m. W. 1901, Nr. 9 (Versuche mit Affenserum). — M. Ascoli, M. m. W. 1901, Nr. 31, p. 1239 (Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Sera). — Derselbe, ebenda 1902, Nr. 34, p. 1408. — A. Falloise, Ann. de l'Inst. Pasteur 1902, p. 833. — Hideo Noguchi, Univ. of Pennsylvania Med. Bulletin 1902, nov. und 1903, july-aug. — G. L. Sacconaghi, Z. f. kl. M. Bd. **51**, 1903, H. 3—4. — M. Dieterichs, Russ. Arch. f. Chir. 1903, H. 5. — A. Wassermann, D. m. W. 1904, Nr. 12. — Hauser, ebenda 1904, Nr. 16. —

Uhlenhuth, ebenda Nr. 16; W. m. W. 1904, Nr. 43. — P. Bermbach, Pflüg. Arch. Bd. **107**, 1905, p. 626.

Anhang. Wie schon S. 69 erwähnt wurde, fand mein Schüler Siegfried, dass die **Kieselsäure** in Form ihres neutralisierten Natriumsalzes im Reagenzglas auf defibriniertes verdünntes Blut recht verschiedener Tierarten fällend einwirkt, wobei die Blutkörperchen Agglutinationserscheinungen zeigen und unter Umständen sekundär hämolysiert werden (Katzenblut). Landsteiner & Jagič, welche sich später eingehend mit dieser Frage beschäftigt haben, fanden, dass die kolloidale Kieselsäure mit dem Lecithin des Blutes bei Anwesenheit von Kochsalz eine unlösliche Verbindung eingeht. Soweit Lecithin im Serum vorhanden ist, handelt es sich also um eine Präzipitinwirkung. In den Blutkörperchen sitzt das Lecithin zum Teil schon an der Oberfläche und darum kommt es bei diesen zu einer Agglutination. Die präzipitierende und agglutinierende Wirkung der kolloidalen Kieselsäure wird durch Erhitzen aufgehoben. Andere Kolloide wie Wolframsäure, Molybdänsäure, Eisenoxydhydrat, Aluminiumhydroxyd, kolloidales Platin, kolloidales Gold, Farbstofflösungen wirken ähnlich. Dass die Kieselsäure durch Kombination mit aktivem, d. h. lecithinhaltigem Serum hämolytische Wirkung erlangen kann, werden wir später noch zu erwähnen haben. So interessant obige Thatsachen auch vom theoretischen Standpunkte aus sind, so haben sie doch für die praktische Toxikologie zur Zeit noch keine Bedeutung.

Lit. Alfr. Siegfried, Arch. internat. de Pharmacod. **9**, 1901, p. 225. — K. Landsteiner & N. Jagič, M. m. W. 1903. Nr. 18; W. kl. W. 1904, Nr. 3; M. m. W. 1904, Nr. 27, p. 1185.

III. Gifte, welche rote Blutkörperchen entweder völlig auflösen oder wenigstens den Blutfarbstoff aus ihnen auslaugen.

Einiges zum Verständnis dieser hochinteressanten Gruppe von Giften Nötige habe ich schon in Bd. I, S. 160 angeführt. Zur Ergänzung des dort Gesagten diene noch folgendes. Bei der Auflösung von roten Blutkörperchen (Hämolyse), gleichgültig, wodurch sie bedingt ist, müssen wir mehrere störend wirkende Folgeerscheinungen unterscheiden, die wir hier gleich ein für allemal abhandeln wollen:

1. Das Freiwerden von Hämoglobin aus den Blutkörperchen ist unzweifelhaft auch mit einer Aenderung seiner Funktionen verbunden, wenn wir auch gerade nach dieser Richtung hin noch wenig wissen. Nach Piettre & Vila geht bei der Hämolyse auch eine Aenderung des Blutspektrums vor sich, was bisher bestritten wurde. — Nach älteren Arbeiten sollte das Hämoglobin an sich toxisch wirken. Diese Anschauung beruhte auf Versuchen mit unreinen Präparaten. Frisch dargestelltes, mehrfach umkrystallisiertes und nicht vorher getrocknetes Hämoglobin vom Pferd, steril in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, lässt sich, wie Nauck, Stadelmann, Kuenen und mein Schüler Anselm gezeigt haben, bei Mittelhunden gramm-

weise subkutan, intraperitoneal, ja selbst intravenös einspritzen. Für die übrigen Hämoglobinarten ist zwar die Versuchsreihe noch nicht oder wenigstens nicht gleich gut durchgeführt worden; indessen haben wir bis jetzt keinen Grund, anzunehmen, dass die einzelnen artfremden Hämoglobine sich für den Hund und für den Menschen giftiger erweisen sollten. Versuche mit artgleichem Hämoglobin, d. h. mit krystallisiertem Hundehämoglobin am Hunde und Pferdehämoglobin am Pferde liegen meines Wissens noch gar nicht vor; es ist aber nicht zu bezweifeln, dass diese noch viel besser vertragen werden als die artfremden Hämoglobine, welche im Organismus natürlich tiefgreifend zerlegt werden müssen, da sie ja artfremdes Eiweiss (Globin) enthalten. Aus diesem Grunde bietet auch die therapeutische Verwendung von Hämoglobin vor der Anwendung von Hämatinpräparaten keinen Vorteil. Ob das nach Abspaltung des artfremden Eiweisskomplexes aus dem Hämoglobinmolekül übrig bleibende Hämatin bei allen oder wenigstens bei vielen Tierarten identisch ist, unterliegt zur Zeit noch der Kontroverse. Aus der leicht zu beobachtenden Thatsache, dass Pflanzenfresserhämatin im Organismus gesunder Fleischfresser zum grösseren Teile in Hämosiderin und in Bilirubin zerlegt wird, möchte ich schliessen, dass die verschiedenen Hämatine nicht identisch sind, selbst wenn sie dieselbe prozentische Zusammensetzung aufweisen. Kuenen fand, dass bei Kaninchen nach intraperitonealer Injektion von mehr als 0,5 g Hämoglobin pro kg Tier der Organismus den Blutfarbstoff nicht mehr in toto abzufangen vermag, so dass Hämoglobinurie, Läsion des Epithels der gewundenen Kanälchen und Bildung von Hämoglobinzylindern (Levy) eintritt. Bei kleineren Dosen findet keine Ausscheidung von Blutfarbstoff im Harn statt. Um den Verbleib dieser kleineren Dosen zu studieren, schlachtete Kuenen solche Tiere und untersuchte die einzelnen Organe mikroskopisch und chemisch. Die Resorption des eingespritzten Blutfarbstoffes aus der Bauchhöhle erfolgte rasch und vollständig. Es scheint, dass dabei die Vena portae einen Teil des Hämoglobins direkt der Leber zuführt, wo es in Gallenfarbstoff und Hämosiderin zerlegt wird. Aber auch in vielen anderen Organen findet nach Kuenen eine analoge Zerlegung in Hämosiderin und Hämatoidin statt. Bei Blutergüssen in und unter die Haut tritt ja infolge dieser Zerlegung ein auffallender Farbenwechsel an der Stelle des Ergusses im Laufe der nächsten Tage ein. Bei Einspritzen von Hämoglobinlösungen in die Haut erfolgt dieses Farbenspiel noch schneller. Ueber die Rolle der Milz bei Beseitigung von Blutfarbstoff wissen wir so viel, dass sie beträchtliche Mengen davon aufnehmen und dabei an Volumen sich stark vergrössern kann. Nach interessanten Versuchen von Lapicque, der normalen und entmilzten Hunden reichliche Mengen von Hundeblut einspritzte, wissen wir jedoch, dass diese Rolle der Milz, Blutkörperchen einzuschmelzen und Blutfarbsoff aufzustapeln und zu verarbeiten, bei entmilzten Tieren von anderen Organen recht gut übernommen werden kann. Lapicque behauptet daher geradezu, dass die Milz bei der Blutkörperchenzerstörung und Blutfarbstoffumwandlung eine nur unbedeutende Rolle spiele. Er fand, dass an den entmilzten Hunden diese Rolle von der Leber, dem Knochenmark und den Lymphdrüsen übernommen wird. Saltykow fand unter Chiari, dass im Sinus

der Lymphdrüsen rote Blutkörperchen sowie freies Hämoglobin in Hämosiderin umgewandelt werden können. Die wuchernden Sinusendothelien wirken dabei phagocytär. Nach Untersuchungen von Menétrier & Aubertin an den Muskeln von Menschen, welche an perniciöser Anämie gestorben waren, ist es nicht unwahrscheinlich, dass auch die gesamte quergestreifte Muskulatur gelöstes Hämoglobin aufzunehmen und nach vorheriger Umwandlung zu speichern vermag. Nach einzelnen Autoren soll es ja ein besonderes Myohämatin geben. Besonders der Herzmuskel ist daran sehr reich (vergl. darüber Bd. I, S. 104). — Zwischen Blutfarbstoff und Gallenfarbstoff stehen bei Fleischfressern als Zwischenprodukte Methämoglobin und Hämatin. Im Harn kann daher bei Einspritzung grosser Mengen von Blutfarbstoff bei Hunden neben Hämoglobin auch Methämoglobin und Gallenfarbstoff auftreten. Ebenso kann es zu Ikterus der sichtbaren Schleimhäute und des Harns infolge von Polycholie kommen. Der Wegtransport des Hämosiderins aus den Organen erfolgt durch siderofere Leukocyten. In den Harn geht dieses Eisen für gewöhnlich nicht über, sondern in den Darm. Mein Schüler Anselm zeigte, dass es auch nicht oder so gut wie nicht in die Galle übergeht. Bei dieser Gelegenheit sei bemerkt, dass nach Filehne bei toxischer Hämolyse sehr oft unverändertes Hämoglobin in die Galle der Gallenblase übergeht, während ich diesen Uebergang als recht selten bezeichnen muss. Eine seltene Folge von Hämoglobinzersetzung ist das Auftreten von Hämatoporphyrin (vergl. Bd. I, S. 105) und von Urobilin (ebenda S. 107) im Harn. Ob es auch zu Hämatoporphyrinikterus kommen kann, ist nicht ausgemacht. Während Gallenfarbstoff, Hämatoporphyrin und Urobilin im Harn stets gelöst auftreten, kann das gelöste Hämoglobin in Form blassgelber rundlicher, an Blutkörperchen erinnernder Gebilde in den Harnkanälchen zur Abscheidung kommen, welche bei Vergiftung durch Blutgifte schon oft beobachtet worden sind und als „Tröpfchen“ bezeichnet werden. Ohne Zweifel sondern die Harnkanäle beim Durchgange des gelösten Hämoglobins in solchen Fällen eine eiweissige gerinnende Masse ab, welche den Blutfarbstoff einschliesst und in Tröpfchenform gerinnt. Die Tröpfchen lassen sich mit Eosin färben.

2. Ob aus dem Blutfarbstoff beim Zerfall Gallensäuren entstehen, wie Alex. Schmidt und seine Schüler (Kallmeyer etc.) behauptet haben, ist nicht sicher. Stadelmann will diese Säuren aus dem Zerfall des Stroma herleiten; aber auch dies ist positiv noch nicht erwiesen, so wahrscheinlich es auch erscheint. Wir haben uns nur zu merken, dass bei excessiver Hämolyse Gallensäuren bezw. deren Salze in vermehrter Menge gebildet werden und giftig wirken können. Da wir weiter unten auf deren Wirkungen zu sprechen kommen werden, so wollen wir sie hier übergehen.

3. Von Langendorff & Brandenburg ist, wie ich schon S. 210 ausführlich besprochen habe, dargethan worden, dass beim Zerfall der Blutkörperchen einiger Tierarten und ganz besonders beim Zerfall menschlicher Blutkörperchen eine so grosse Menge von Kalisalzen frei wird, dass das hämolysierte Blut schon dadurch allein giftig z. B. auf das Herz wirken muss.

4. Beim Zerfall von roten Blutkörperchen werden, wie ich S. 690

schon erwähnt habe, Fibringeneratoren frei und erhöhen die Gerinnungstendenz des Blutes.

5. Die mit der toxischen Hämolyse sehr oft verbundene Leukolyse lässt in noch viel höherem Grade, wie ich ebenfalls S. 691 bereits besprochen habe, Fibringeneratoren frei werden, so dass es zu multiplen spontanen Gerinnungen im Gefässsystem kommen kann, die ihrerseits wieder die schwersten mechanischen Störungen bedingen.

6. Mit dem Zerfall der roten Blutkörperchen ist ausnahmslos eine merkliche Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes verbunden. Diese beruht, wie ich schon S. 13 dargethan habe, auf Freiwerden von Glycerinphosphorsäure und erhöht die Gerinnungstendenz des Blutes noch mehr, als sie schon durch das Freiwerden von Fibringeneratoren erhöht ist. Sie setzt ferner die Fähigkeit des Blutes, Kohlensäure als Bikarbonat zu binden, herab und stört damit die Respiration.

Lit. Ponfick, Virch. Arch. Bd. **62**, 1875 und Verh. des II. Kongr. f. inn. Med. 1883. — Müller, Ueber das Verhalten der Lymphdrüsen bei der Resorption von Blutextravasaten. Diss. Göttingen 1879. — Vossius, Quantitative spektralanalytische Gallenfarbstoffbestimmungen. Diss. Giessen 1879. — Aug. Nauck, Ueber einige neue Eigenschaften der Produkte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper. Diss. Dorpat 1886. — Kuntzen, M. m. W. 1888. — W. Filehne, Virch. Arch. Bd. **117**, 1889, p. 415 u. Bd. **121**, 1890, p. 605. — Bruno Kallmeyer, Ueber die Entstehung der Gallensäuren und Beteiligung der Leberzellen bei diesem Prozesse. Diss. Dorpat 1889. — Heinr. Gorodecki, Ueber den Einfluss des experimentell in den Körper eingeführten Hämoglobins auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle. Ein Beitrag zur Lehre vom Ikterus. Diss. Dorpat 1889. — E. Stadelmann, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 93. — Derselbe, Der Ikterus etc. Stuttgart 1891. — Rud. Anselm, Dorp. Arbeiten Bd. 8, 1892, p. 90 (quant. Unters. der Galle am Fistelhund nach Zufuhr von Blutfarbstoffpräparaten). — Bosc & Guérin-Valmate, Progrès méd. 1894, juin 9 (bei der Weilschen Krankheit starke Urobilinurie). — Silva, Riforma med. 1894, Nr. 218 u. 219 (bei pernic. Anämie wird durch ein Staphylokokkentoxin eine excessive Zerstörung roter Blutkörperchen bewirkt). — Krönig, Inn. Cbl. 1895, p. 1228 (Mikroskopisches über das Schicksal zerfallender roter Blutkörperchen). — Litten, ebenda (über dasselbe). — Schurig, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 29 (Schicksal eingespritzten Hämoglobins). — A. Kuntzen & O. Krummacher, Ueber subkutane Hämoglobininjektionen. München 1900. — S. Saltykow, Z. f. Heilk. Bd. **21** [N. F. Bd. **1**], 1900, H. 10 (mit Tafel). — L. Lapicque, Compt. rend. **135**, 1902, Nr. 3. — W. A. Kuenen, Diss. Leiden 1901, ref. in Inn. Cbl. 1902, p. 617. — Wendelstadt, Bakt. Cbl. Bd. **34**, 1903, Orig., Nr. 8, p. 831 (Glykogen kann antihämolytisch wirken). — H. Sachs, ebenda Nr. 7, p. 686 (Blut verschiedener Lebensalter). — Derselbe, Arch. An. u. Phys. 1903, p. 494 (Transfusion fremdartigen Blutes). — De Bruine Ploos van Amstel, Wiener Klinik Jg. **30**, 1904, H. 7—8 (Transfusion; mit Lit.). — Th. Madsen, Bull. de l'ac. d. sc. de Danemark 1904, p. 425 (Hämolyse der Alkalien und Säuren). — Menétrier & Aubertin, Bull. méd. 1904, Nr. 44, p. 523. — Levy, D. Arch. f. klin. Med. Bd. **81**, 1904, H. 3—4. — Hideo Noguchi, Journ. of. exp. Med. **7**, 1905, Nr. 2, april 25 (Schlangengift kann unter Umständen antihämolytisch wirken). — Piettre & Vila, Compt. rend. **140**, 1905, p. 390.

Ehe wir die Genese der Hämolyse morphologisch und physikalisch-chemisch erörtern können, müssen wir uns mit der Frage beschäftigen, ob die roten Blutkörperchen eine Hülle besitzen. Schon durch die Agglutinationserscheinungen unter der Einwirkung von Abrin, Ricin etc. wird die Wahrscheinlichkeit der Annahme einer Art Hüllschicht sehr nahe gelegt. Albrecht hat diese Wahrscheinlich-

keit auf rein anatomischem Wege zur Sicherheit erhoben. Nach diesem Autor findet sich an den roten Blutkörperchen aller Säugetiere und des Frosches eine anatomisch differenzierbare Oberflächenschicht, welche fettartiger Natur und in der Wärme flüssig ist. Als eigentliche Haut lässt sie sich durch Zerquetschen nur beim Frosch und nur in der Kälte gewinnen. KOH-haltige Kochsalzlösung erzeugt Myelinformen, Verseifung, endlich Hämoglobinaustritt. Da Cholesterin kein Fett ist und keine Myelinformen bildet, kommt es nach Albrecht als wesentlicher Bestandteil der Hülle nicht in Betracht. Wohl aber muss die Vermutung aufsteigen, dass eine Lecithinart oder richtiger eine Lecithinverbindung der Hauptbestandteil der Hülle ist. Von den freien Lecithinen unterscheidet sich diese Lecithinverbindung dadurch, dass sie mittels Neutralrot färbbar ist. Die Bildung der Dellenform und Kugelform der Blutkörperchen beruht auf dieser Hülle; Lecithin in Kochsalzlösung kann ganz ähnliche Formen annehmen. Auch der Austritt der Kerne aus den Froschblutkörperchen wird nur unter Annahme einer solchen halbflüssigen Membran verständlich. Ebenso wäre das Weiterexistieren abgeschnürter Bruchstücke (Merocyten) ohne derartige Beschaffenheit der Membran undenkbar. Für die blutkörperchenlösende Wirkung von Giften hatte Hans Buchner früher den Ausdruck globulicid gebraucht; im Jahre 1900 erklärte er: „im Anschluss an die Bezeichnungsweise Ehrlichs werde ich hinfort statt des in Frankreich zuerst gebrauchten Ausdruckes globulicid den Ausdruck hämolytisch anwenden, da eine Zerstörung der Stromata ja gar nicht stattfindet." Die Thatsache, dass bei der Hämolyse durch Aether, destilliertes Wasser, Gefrierenlassen etc. die Stromata nicht völlig verschwinden, sondern durch Salzzusatz sich wieder sichtbar machen lassen, hat Alex. Schmidt vor vielen Jahren gefunden und sehr oft für seine Forschungen verwertet. Koeppe hat kürzlich von neuem dasselbe gefunden. Gerade dieser Forscher hat sich mit der Theorie der Hämolyse recht eingehend beschäftigt, nachdem kurz vorher (1900) Rollett mit Recht das Lackfarbigwerden des Blutes als „eine noch nicht genügend erklärte Erscheinung" hatte bezeichnen müssen. Gruber hat sich noch kürzlich in demselben Sinne ausgesprochen. Hamburger stellt den Hämoglobinaustritt aus den roten Blutkörperchen mit der Plasmolyse der Zellen zusammen. Koeppe sagt mit Bezug auf diese Aeusserung: „diese Zusammenstellung erscheint mir recht unglücklich und bringt Schwierigkeiten, welche nicht bestehen, in die Auffassung." Hamburger lässt das Lackfarbigwerden durch den Inhalt des „protoplasmatischen Netzes" der Blutkörperchen vor sich gehen. Koeppe dagegen sagt: „die Ursache des Lackfarbigwerdens der roten Blutscheiben ist eine einheitliche, nämlich die Zerstörung der halbdurchlässigen Wand, welche diese Körperchen umgiebt." Diese halbdurchlässige Wand besteht nach Koeppe wie nach Albrecht aus einem fettähnlichen Stoffe oder enthält wenigstens neben etwas Eiweiss einen solchen als wesentlichen Bestandteil. Werden die Blutkörperchen mit grosser Gewalt centrifugiert, so werden sie so fest aneinander gepresst, dass jede Spur von Zwischenflüssigkeit verschwindet. In diesem Zustande erscheinen sie nach Koeppe lackfarben, obwohl sie nicht aufgelöst sind, denn man kann sie wieder mittels Serum zu normalem Blute umgestalten. Dieser Ver-

such spricht gegen die Existenz einer bindegewebigen Hüllmembran und für die Fettnatur der Hülle. Nach Koeppe wie auch nach meiner Meinung giebt es, abgesehen von Elektricität und Temperaturwechsel, fünf hämolytisch wirkende Faktoren: 1. Wasser, 2. Wasserstoffionen, 3. Hydroxylionen, 4. eine Reihe fettlösender Stoffe, 5. einige spezifisch wirkende Stoffe, welche den eiweissigen Bestandteil der Hülle der Blutkörperchen alterieren. Dass destilliertes Wasser und hypisotonische Lösungen von Neutralsalzen durch Steigerung des Binnendruckes die Hülle der Blutkörperchen sprengt, ist nicht mehr zweifelhaft. Hyperisotonische Lösungen wirken umgekehrt, d. h. machen die Blutkörperchen infolge von Wasserentziehung schrumpfen. Nach älteren Versuchen von Bernstein & Becker bewirkt Zusatz von Neutralsalzen zum Blut eine Erhöhung der Resistenz der Blutkörperchen gegen physikalische Lösungsmittel, aber eine Herabsetzung der Resistenz gegenüber chemischen Lösungsmitteln. Beim Gefrieren und Wiederauftauen des Blutes kommt es ebenfalls zu einer mechanischen Läsion der Hülle. Bei der Wärmehämolyse schmilzt der fettartige Bestandteil der Hülle; Koeppe redet daher geradezu vom Schmelzpunkte der Blutkörperchen. Es gelang ihm, nachzuweisen, dass fettlösende Gifte, wie Chloroform oder Aether, bei der Narkose den Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen herabsetzen. So sank er z. B. bei einem Kaninchen in der 5. Minute der Aethernarkose von 67° auf 35°; nach 3 Tagen war der ursprüngliche Schmelzpunkt wieder erreicht. Beim Menschen war nach langdauernden Narkosen ebenfalls eine Herabsetzung des Schmelzpunktes der Blutkörperchen wahrzunehmen. Auch der Alkohol ist nach Koeppe & Hahn im stande, den Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen bei Menschen und Tieren herabzusetzen. Bei der Säurehämolyse wird der fettartige Bestandteil der Hülle jedes Blutkörperchens nach Koeppe durch Katalyse in den Alkohol und in die betreffende Fettsäure zerlegt. Bei der Alkalihämolyse erfolgt Verseifung, d. h. Zerlegung in den Alkohol und in das Alkalisalz der betreffenden Fettsäure. In die Gruppe der fettlösenden Hämolytica gehören fast alle diejenigen Gifte, welche die Toxikologie seit Jahren rein empirisch als blutkörperchenlösend kennt, wie Aether, Essigäther, Chloroform, gallensaure Salze etc. Alle diese Stoffe lösen gleichzeitig auch Lecithin und Cholesterin (Peskind). Vermischt man Blut mit einem dieser Hämolytica, so wird das Gift zunächst von der Hülle der Blutkörperchen aufgespeichert, ehe es ganz ins Innere dringt. Für das Verständnis gewisser Versuche der Ehrlichschen Schule ist dies von Wichtigkeit. Auf die von dieser Schule entwickelten Anschauungen werden wir unten sogleich einzugehen haben. — Da die Zahl der Hämolytica eine sehr grosse ist, so habe ich sie der besseren Uebersichtlichkeit wegen in acht Untergruppen geteilt.

Lit. E. Albrecht, Sitz.-Ber. der Münch. morph.-physiol. Ges. **19**, Nr. 2, p. 16. — H. Buchner, M. m. W. 1900, Nr. 9, p. 277. — H. Koeppe, Pflüg. Arch. Bd. **99**, 1903, p. 33; Bd. **103**, 1904, p. 140; Bd. **107**, 1905, p. 86. — Derselbe, Verh. des XXI. Kongr. f. innere Med. 1904, p. 344. — P. Ehrlich, M. m. W. 1903, p. 1431. — S. Peskind, Americ. Journ. of Physiol. **12**, 1904, p. 184. — Hahn, Balneol. Centralztg. 1905, Nr. 14, p. 55.

1. Gruppe der animalischen Hämolysine.

Um Uebersicht über diese sehr grosse Gruppe zu bekommen, müssen wir sie in drei Unterabteilungen zerlegen.

1. Unter den schon besprochenen tierischen Giften sind auch solche, welche erhebliche blutkörperchenlösende Wirkung besitzen, und zwar finden diese sich bei Wirbeltieren und Wirbellosen. Ich verweise auf meine Ausführungen über die **Gifte der Schlangen** (S. 478), **der Kröten** (S. 469), der **Tritonen** (S. 472), der **Salamander** (S. 474), der **Fische** (S. 498), weiter der **Spinnen** (Arachnolysin, S. 456), **der Skorpione** (S. 451), **der Käferlarve Diamphidia** (S. 443), **des Holzbocks** (S. 460) und **der Bandwürmer** (S. 460). Danach möchte man glauben, dass unter den Wirbellosen die Fähigkeit, Hämolysine zu produzieren, viel verbreiteter ist als unter den Wirbeltieren. Dies ist jedoch, wie wir unten ausführlich besprechen werden, nicht der Fall. Auf die genannten Tierklassen und ihre Gifte hier nochmals einzugehen, ist nicht möglich.

Lit. E. Buffa, Giorn. della R. Acc. di Torino **62**, 1899, p. 341 (vergleichende Versuche über die hämolytische Wirkung des Neunaugen- und des Aalblutes). — Die übrige Lit. ist schon früher angeführt worden.

2. Es giebt einige **durch Stich gewisser Wirbellosen übertragbare, mit starker Hämolyse verlaufende** und oft dadurch zu schwerem Siechtum, ja zum Tode führende **Krankheiten**; ich nenne z. B. 1) die durch mehrere Arten von Anopheles übertragbare Malaria und das ihr nahestehende Schwarzwasserfieber, welches wir beim Chinin nochmals zu erwähnen haben werden, 2) die (in Amerika als Texasfieber bezeichnete) Rindermalaria, welche durch den Stich von Zecken, wie Ixodes hexagonus und Ixodes bovis, übertragen wird, 3) der Carceag der Schafe, welcher auch als Schafmalaria bezeichnet wird, 4) die Tsetsekrankheit, 5) die afrikanische Pferdesterbe, 6) das durch die Stechmücke Stegomya übertragbare gelbe Fieber. In allen Fällen bricht die Krankheit aber nur aus, wenn das stechende Insekt mit einem ganz bestimmten Mikroparasiten infiziert ist und diesen durch den Stich überträgt. Auf die Einzelheiten dieser Krankheiten und die Natur der Parasiten sei auf Scheube verwiesen, wo eine gute Uebersicht gegeben und die wichtigste Lit. angeführt ist. Streng genommen gehören die stechenden Tiere ja gar nicht hierher, denn die Hämolysine, welche hier wirken, stammen ja gar nicht von diesen, sondern von den durch sie übertragenen Protozoen.

3. Die **Hämolysine des normalen Blutes.** Wie Landois schon 1875 gezeigt und Hans Buchner Anfang der neunziger Jahre eingehend studiert hat, besitzt das normale Blutserum bezw. Blutplasma jeder Tierspezies schützende Eigenschaften gegenüber Giften, welche die eigenen Blutkörperchen lösen wollen, aber blutkörperchenzerstörende Eigenschaften gegenüber artfremden Blutkörperchen (roten und weissen). Erwärmen auf 53° sowie längeres Abkühlen auf 0° hebt diese Fähigkeit des Blutserums auf; Sättigen mit Natriumsulfat bis zu 40 % lässt die be-

treffende wirksame Substanz des Serums als weisses Pulver ausfallen. Sie bewahrt auch in der Pulverform ihre Giftwirkungen. Nach H. Friedenthal (1900) löst das Blutserum jeder Tierart nur die Blutkörperchen von nicht nahe verwandten Arten. Menschenblutkörperchen werden daher vom Serum niederer Affen aufgelöst, von dem der höheren Affen wie Schimpanse, Gibbon und Orang-Utang aber nicht. Das Serum des Katzenhais löst die Blutkörperchen des Dornhais nicht, wohl aber die des Rochen. Froschserum löst die Körperchen des Krötenblutes nicht, wohl aber die des Salamanderblutes.

4. Erst jetzt kommen wir zu den **Hämolysinen des Blutes gegen rote Blutkörperchen immunisierter Tiere,** über die ich nach Wassermann berichte. 1898 zeigten Belfanti & Carbone, dass das Serum des Blutes von Pferden, welchen sie rote Blutkörperchen von Kaninchen injiziert hatten, eine noch viel erheblichere Giftigkeit für Kaninchen gewinnt, als sie dem normalen Pferdeserum zukommt. Kurze Zeit nachher publizierte Bordet eine Arbeit, in welcher er zeigte, dass das Serum von Meerschweinchen, denen mehrmals 3—5 ccm defibrinierten Kaninchenblutes injiziert wurden, die Fähigkeit gewann, im Reagenzglase die roten Blutkörperchen des Kaninchens viel rascher und intensiver aufzulösen, als das normale Meerschweinchenserum dies vermag. Bordet konnte weiterhin zeigen, dass dieser Vorgang der Auflösung spezifisch ist, d. h. das Serum der mit Kaninchenblut vorbehandelten Tiere gewinnt ein gesteigertes Auflösungsvermögen nur für Kaninchenblutkörperchen, nicht aber für die Blutkörperchen anderer Tierarten. Für letztere ist es nicht in höherem Grade lösend als das Serum normaler, nicht vorbehandelter Meerschweinchen. Das gleiche Verhalten, wie es Bordet hier für die mit Kaninchenblut vorbehandelten Meerschweinchen gezeigt hatte, konnte nun für alle Tierarten nachgewiesen werden, denen man vorher die Blutkörperchen einer anderen Tierspezies einverleibt hat. Es lässt sich dies gesetzmässig dahin ausdrücken, dass das Blutserum eines Tieres der Spezies a, welches mit den Erythrocyten der Spezies b mehrmals subkutan, intraperitoneal oder intravenös vorbehandelt wird, ein gesteigertes Auflösungsvermögen für die Blutkörperchen der Spezies b gewinnt, und zwar nur für diese letztere Spezies und ihr zoologisch sehr nahe verwandte; es ist dies also eine spezifische Wirkung. Diesen Vorgang bezeichnete zuerst Ehrlich als Hämolyse, und die Substanzen, welche die Lösung der roten Blutkörperchen zu stande bringen, als Hämolysine. Fast gleichzeitig und unabhängig von Bordet veröffentlichten ähnliche Experimente mit dem gleichen Resultate auch Landsteiner und v. Dungern. Durch diese Experimente war daher die von Belfanti & Carbone in ihren Versuchen beobachtete Giftigkeit des Serums der mit Kaninchenerythrocyten vorbehandelten Pferde für Kaninchen dahin erklärt, dass das Serum der Pferde für Kaninchenblut hämolytisch geworden war und bei der Injektion im lebenden Tier die roten Blutkörperchen ebenso zur Lösung brachte wie in vitro. Neben dem gesteigerten Auflösungsvermögen für Kaninchenerythrocyten konnte Bordet bei seinen ersten Versuchen noch ein weiteres Phänomen in dem Meerschweinchenserum beobachten, das gegenüber der Norm durch den Vorbehandlungsprozess

gesteigert worden war, nämlich eine der Lösung vorhergehende Zusammenballung der Kaninchenblutkörperchen, also eine prälytische Agglutination der roten Blutkörperchen. Auch diese gesteigerte Agglutination seitens des hämolytisch wirkenden Serums ist ein spezifischer Vorgang. Denn das Serum der Spezies a, die mit Blut der Spezies b vorbehandelt wird, gewinnt ein Agglutinationsvermögen, das stärker ist als das des normalen Serums der Spezies a, nur für die zur Vorbehandlung benutzten Blutkörperchen der Spezies b oder einer anderen der Spezies b nächststehenden Tierart. Dass normales Serum einer fremden Spezies die Blutkörperchen mancher anderen Tierart bisweilen zu Klumpen, die nicht mit der Geldrollenbildung zu verwechseln sind, zusammenzuballen vermag, war bereits von Creite und Landois beobachtet worden. (Mit der Agglutination darf nicht die Präzipitinwirkung verwechselt werden, welche schon S. 712 besprochen wurde.)

Bordet wandte sich nun im weiteren Verfolge dem Studium des Mechanismus der Hämolyse zu und konnte nachweisen, dass der Auflösungsprozess der roten Blutkörperchen seitens des immunisatorisch hergestellten spezifischen Hämolysins auf der kombinierten Zusammenwirkung zweier in dem Serum befindlicher Substanzen beruht. Erwärmte nämlich Bordet das frische hämolytische Serum eine halbe Stunde lang auf 55°, so verlor es seine Wirkung. Setzte er nun zu diesem durch die Erwärmung seiner Wirkung beraubten inaktivierten Serum eine ganz kleine Menge normalen Meerschweinchenserums zu, das also an und für sich für Kaninchenblutkörperchen nicht auflösend war, so trat jetzt infolge dieses Zusatzes wiederum die volle hämolytische Wirkung des vorher inaktiven Serums hervor. Es wurde durch diesen Zusatz einer geringen Menge normalen Serums also wieder reaktiviert. Dieser Versuch liess den eindeutigen Schluss zu, dass die Hämolyse mittels des spezifisch hämolytischen Serums auf zwei Substanzen beruhen müsse, einer, welche die Erwärmung auf 55° aushält, die in dem durch die Vorbehandlung gewonnenen Serum enthalten ist, und einer Substanz, welche bei der Erwärmung auf 55° zu Grunde geht, und die bereits in dem Serum des normalen, also des nicht vorbehandelten Tieres sich befindet. Nun kannten wir bereits vor diesen Bordet'schen Versuchen, hauptsächlich durch die vorhin erwähnten Arbeiten Buchner's, aktive Substanzen des normalen Blutserums, welche mit der Zerstörung von korpuskulären Elementen, Bakterien und Zellen fremder Tierarten, die mit diesem Serum in Berührung kommen, in innigstem Zusammenhang stehen. Diese fremdblutbekämpfenden Substanzen des normalen Serums waren von Buchner als Alexine (d. h. Abwehrsubstanzen) bezeichnet worden. Bordet behielt diese Bezeichnung für den nicht hitzebeständigen Körper des normalen Serums, welcher bei der Hämolyse, wie wir sahen, mit in Thätigkeit tritt, bei, während er die im spezifisch hämolytischen Serum befindliche, die Erwärmung auf 55° aushaltende, zur Hämolyse erforderliche zweite Substanz als Substance sensibilatrice bezeichnete. Nach Bordet sind also zur Hämolyse die Substance sensibilatrice des durch Vorbehandlung gewonnenen spezifisch hämolytischen Serums und das bereits im normalen Serum vorhandene Alexin erforderlich.

Die Wirkung dieser beiden Substanzen stellt sich Bordet in der Art vor, dass für das im normalen Serum vorhandene Alexin das fremde rote Blutkörperchen an und für sich nicht empfindlich ist, wie es z. B. Stoffe giebt, die an und für sich von einer Farbe nicht gefärbt werden, welche vielmehr erst einer Beize bedürfen, damit sie die Farbe annehmen. Die Rolle der Beize hat die Substance sensibilatrice. Diese macht das fremde Blutkörperchen empfindlich, so dass es nunmehr vom Alexin angegriffen und zur Auflösung gebracht werden kann. Das Alexin hat man sich nach Buchner als einen fermentähnlichen, mit verdauenden Eigenschaften versehenen Körper vorzustellen. Der Einfluss der Substance sensibilatrice auf das rote Blutkörperchen erstreckt sich nun aber nach Bordet nicht bloss so weit, dass das Blutkörperchen nur für das Alexin empfänglich wird, welches dem gleichen Tiere entstammt, wie die Substance sensibilatrice, sondern so weit, dass das unter dem Einfluss der Substance sensibilatrice stehende Blutkörperchen nun auch für das Alexin, welches in dem normalen Serum anderer Tiere enthalten ist, empfänglich wird. Bordet konnte nämlich zeigen, dass Kaninchenblutkörperchen, welche mit inaktivem spezifischem Hämolysin, das von Meerschweinchen stammte, sensibilisiert wurden, sich rapide auflösten, wenn normales Kaninchenserum zugesetzt wurde. Es lösen sich also bei dieser Versuchsanordnung die Blutkörperchen des Kaninchens, welche nach Bordet durch die von Meerschweinchen stammende spezifische Substance sensibilatrice empfänglich gemacht wurden, dann vermittels des Alexins ihres eigenen Serums. Fragen wir uns nun weiter, welcher Bestandteil der roten Blutkörperchen das spezifische Hämolysin bei der Vorbehandlung im Organismus hervorbringt, so sind dies nach Untersuchungen von Bordet & v. Dungern die Stromata. Diese, getrennt von ihrem Hämoglobin injiziert, ergeben daher ebenfalls das spezifisch hämolytische Serum. Dass die Stromata Gerinnungen erregen, wurde schon S. 692 erwähnt. Nolf nimmt im Gegensatz zu Bordet und zu v. Dungern an, dass die Stromata bei Immunisierungsversuchen nur Agglutinine hervorbringen, während die Substance sensibilatrice durch die Injektion des „Inhalts der Blutzellen“ erzeugt würde. Von diesem Inhalt kennen wir ausser Kali und Hämoglobin aber fast nichts.

Der Vorgang des spezifisch gesteigerten Auflösungsvermögens für korpuskuläre fremde Elemente seitens des Serums eines Tieres, das mit diesen Elementen vorbehandelt worden war, musste ganz besonders die Bakteriologen interessieren. Es zeigte sich nämlich dabei eine ganz überraschende Analogie mit lange bekannten Vorgängen bei der künstlichen Immunität gegenüber Bakterien, wie sie besonders von R. Pfeiffer eingehend studiert worden waren. Das normale Meerschweinchen ist im stande, eine Anzahl von z. B. Choleravibrionen, die wir in seine Bauchhöhle bringen, abzutöten und aufzulösen. Ebenso vermag dies das frisch der Ader entlassene Serum dieses Tieres. Erwärmt man dieses Serum auf 55° oder verwendet man Serum, das längere Zeit, etwa 8 oder 10 Tage vorher der Ader entnommen wurde, so hat es dieses Auflösungsvermögen verloren. Dieses Auflösungsvermögen des normalen Serums und der Körpersäfte des lebenden Tieres für gewisse Mengen mancher Bakterien wurde, wie schon oben

erwähnt, von Buchner bestimmten Stoffen des normalen Serums zugeschrieben, den sogen. Alexinen. Die Alexine sind sehr labiler Natur, so dass sie bei der Erwärmung auf 55 ° zu Grunde gehen und bereits spontan durch den Einfluss des Lichtes, des Sauerstoffes der Luft u. s. w. zerstört werden, wenn das Serum längere Zeit ausserhalb des Organismus verweilt. Behandelt man nun ein Meerschweinchen derart mit Choleravibrionen vor, dass man zuerst eine ganz kleine, nicht tödliche Menge injiziert, also eine solche Quantität, welche das normale Tier durch sein Alexin oder andere Kräfte des Körpers abzutöten vermag, und steigt dann allmählich mit der injizierten Menge, so gelingt es auf diese Weise, Dosen von Choleravibrionen dem Meerschweinchen einzuführen, welche für ein nicht vorbehandeltes Tier das Vielfache der tödlichen Menge darstellen. Entziehen wir einem so vorbehandelten Meerschweinchen sein Serum und injizieren dies einem anderen Tiere, so finden wir, dass es in Bruchteilen von Centigrammen, ja von Milligrammen das andere Tier vor der Infektion mit lebenden Choleravibrionen schützt. Es lösen sich nämlich unter dem Einfluss dieser kleinsten Quantitäten Serum des vorbehandelten Tieres nunmehr in dem Organismus eines neuen unvorbehandelten Meerschweinchens grosse Mengen Choleravibrionen, die sonst unbedingt tödlich wären, auf. Dieser Vorgang ist, wie R. Pfeiffer zeigte, ein durchaus spezifischer, d. h. das Serum des gegen Cholera vorbehandelten Meerschweinchens überträgt diese erhöhte Auflösungsfähigkeit einem anderen tierischen Individuum ausschliesslich nur gegenüber Cholera, nicht aber gegenüber irgend einer anderen Bakterienart. Diese Substanz des Immunserums wurde von R. Pfeiffer als spezifisch baktericide bezeichnet. Lassen wir ein derartiges gegenüber Cholera spezifisch baktericides Immunserum, das im lebenden Organismus so ungemein stark spezifisch auflösende Vorgänge herbeiführt, einige Tage ausserhalb des Organismus stehen und prüfen wir alsdann seine lösenden Eigenschaften für Cholera nicht im lebenden Organismus, sondern im Reagenzglase, so finden wir, dass diese fast Null geworden sind. Setzt man nun aber zu diesem im Reagenzglas wirkungslosen Choleraimmunserum etwas frisches Peritonealexsudat oder eine andere Körperflüssigkeit, z. B. etwas Serum eines ganz normalen, nicht vorbehandelten Meerschweinchens zu, wie dies zuerst Metschnikoff that, so gewinnt es nun auch im Reagenzglase die ausgesprochensten auflösenden Eigenschaften für Cholera wieder.

Nach dem hier von der Choleraimmunität Auseinandergesetzten und den uns bis jetzt von den spezifisch hämolytischen Vorgängen bekannt gewordenen Thatsachen ist die Analogie zwischen diesen beiden Vorgängen eine vollständige. Genau wie bei der Immunisierung mit Cholera der Organismus mit einem gesteigerten Auflösungsvermögen für Choleravibrionen antwortet, so reagiert der tierische Organismus gegenüber der Vorbehandlung, i. e. Immunisierung mit den roten Blutkörperchen einer anderen Tierspezies mit einem gesteigerten Auflösungsvermögen für diese Zellenart. Und weiter, wie sich der oben analysierte Auflösungsvorgang des spezifischen Hämolysins aus der kombinierten Wirkung zweier Substanzen zusammensetzt, einer im Immunserum und einer anderen sehr labilen, bereits im normalen Serum vorhandenen, so trifft dasselbe Verhalten auch für die Vorgänge bei der baktericiden Immunität zu.

Ehrlich & Morgenroth legten sich nun weiter die Frage vor, in welchen Beziehungen das hämolytische Serum resp. dessen zwei Komponenten zu der aufzulösenden Zelle stehen, und worauf die uns bereits bekannte Spezifität des durch Vorbehandlung mit den Erythrocyten einer fremden Tierspezies gewonnenen hämolytischen Serums beruht. Ehrlich machte seine Versuche mit einem hämolytischen Serum, das durch Vorbehandlung eines Ziegenbockes mit Hammelblutkörperchen gewonnen worden war. Dieses Serum war also spezifisch hämolytisch für Hammelblutkörperchen, d. h. es löste in stärkerem Masse als ein normales Ziegenbockserum ausschliesslich nur Hammelblutkörperchen. Ehrlich sagte sich auf Grund seiner Seitenkettentheorie Folgendes: Wenn dies Hämolysin Hammelblutkörperchen in spezifischer Weise zur Auflösung bringt, so muss einer der zur Hämolyse nötigen Faktoren, entweder die Substance sensibilatrice Bordets oder das Alexin des normalen Serums eine spezifische Bindungsfähigkeit, Affinität, zu dem aufzulösenden Blutkörperchen haben, und es muss sich dieses experimentell zeigen lassen. In der That ist dies der Fall. Die Versuchsanordnung war folgende: Ehrlich & Morgenroth verfügten über ein, wie bereits erwähnt, Hammelblut lösendes spezifisches hämolytisches Serum. Sie inaktivierten nun dieses hämolytische Serum durch Erwärmen auf 55°, so dass dasselbe nun nur noch die Substance sensibilatrice enthielt. Versetzten sie dieses inaktivierte Serum mit einer genügenden Menge Hammelblutkörperchen und centrifugierten sie die Blutkörperchen, nachdem sie dieselben einige Zeit in Kontakt mit dem inaktivierten Serum gelassen hatten, von der Zwischenflüssigkeit ab, so zeigte sich, dass die Hammelblutkörperchen die Substance sensibilatrice an sich festgebunden hatten und die Flüssigkeit von derselben frei geworden war. Den Nachweis, dass dieses geschehen, führten sie leicht in der Weise, dass sie die centrifugierte klare Flüssigkeit nun wieder mit entsprechenden Mengen Hammelblutkörperchen versetzten und zur Reaktivierung eine ausreichende Menge frischen Alexins in Form von normalem Serum hinzufügten. Es blieben dann die neu hinzugefügten roten Blutkörperchen ungelöst, weil eben die Flüssigkeit keine Substance sensibilatrice mehr enthielt. Der Gegenbeweis, dass die Substance sensibilatrice an die abcentrifugierten, zuerst zugesetzten roten Blutkörperchen des Hammels gebunden war, konnte ebenso leicht geführt werden, indem sie das von Flüssigkeit möglichst befreite abcentrifugierte Sediment in Kochsalzlösung aufschwemmten und nun gleichfalls eine genügende Menge Alexins hinzufügten. Nach zweistündigem Aufenthalt im Thermostaten bei 37° trat vollständige Lösung der abcentrifugierten Blutkörperchen ein. Es war also bei dieser Versuchsanordnung komplette Bindung der Substance sensibilatrice an die roten Blutkörperchen eingetreten und der Zwischenflüssigkeit i. e. dem Serum war diese Substanz vollständig entzogen worden. Dass es sich dabei um eine chemische Bindung und nicht um eine Absorption handelt, ging daraus hervor, dass Blutkörperchen einer anderen Art wie die des Hammels, also beispielsweise die des Kaninchens oder der Ziege bei derselben Versuchsanordnung keinerlei Anziehung für die Substance sensibilatrice des Hammelhämolysins zeigt. Die Bindung dieser Substance sensibilatrice an die ihr zugehörigen Blutkörperchen ist eine so feste, dass selbst

mehrmaliges Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung dieselbe den Blutkörperchen, die sie einmal verankert haben, nicht entziehen kann.

Die nächste wichtige Frage, welche die genannten Autoren lösten, war nun die, wie sich das Alexin zu den roten Blutkörperchen verhält. Die Entscheidung dieser Frage wurde durch dieselbe Versuchsanordnung herbeigeführt. Es wurde Hammelblut mit normalem, nicht lösendem Ziegenserum versetzt, dann die Blutkörperchen und die Flüssigkeit durch Centrifugieren geschieden und nun beide Teile durch Zufügen von Substance sensibilatrice auf das etwaige Vorhandensein des Alexins geprüft. Dabei zeigte es sich, dass die roten Blutkörperchen ganz im Gegensatz zu ihrem Verhalten gegenüber der Substance sensibilatrice keine Spur von Alexin an sich zu binden vermögen und ungelöst blieben.

Die dritte Versuchsreihe von Ehrlich & Morgenroth bestand darin, dass sie untersuchten, wie sich die Bindungsverhältnisse seitens der roten Blutkörperchen zu der Substance sensibilatrice und dem Alexin gestalten, wenn beide Substanzen nicht wie in den beiden vorhergehenden Versuchen getrennt, sondern gleichzeitig vorhanden sind. Die Versuchsanordnung für dieses dritte Experiment war dadurch kompliziert, dass das spezifisch hämolytische Serum seine zugehörigen roten Blutkörperchen sehr rasch auflöst und daher ein etwas längeres Verweilen der roten Blutkörperchen in einem solchen Serum zwecks Bindung der Substance sensibilatrice und nachheriges Abcentrifugieren der Erythrocyten durch die sehr rasch eintretende Lösung sehr erschwert wird. Die Autoren fanden indessen, dass bei 0° die Lösung der Blutkörperchen seitens des hämolytischen Serums nicht eintritt. Sie mischten daher bei einer Temperatur von 0—3° zu dem spezifisch hämolytischen Serum Hammelblut und hielten das Gemisch bei dieser Temperatur einige Stunden. Unter diesen Umständen trat, wie gesagt, keine Lösung ein. Centrifugierten sie nun die Flüssigkeit und untersuchten sie sowohl die Zwischenflüssigkeit wie den abcentrifugierten Bodensatz der Blutkörperchen wiederum in der oben angegebenen Weise, so konnten sie ohne weiteres konstatieren, dass bei der Temperatur von 0—3° die roten Blutkörperchen sich nur mit der Substance sensibilatrice beladen hatten, während das gleichzeitig vorhandene Alexin quantitativ in der Flüssigkeit zurückgeblieben war. Als letzter Versuch galt es nun, die Bindungsverhältnisse gegenüber den beiden Komponenten bei höheren Temperaturen festzustellen. Bei diesen höheren Temperaturen tritt, wie schon erwähnt, sehr rasch nach ca. 1/4 Stunde Lösung ein, und es konnten daher die roten Blutkörperchen mit dem hämolytischen Serum nur bis zu ca. 10 Minuten zwecks Bindung in Kontakt gelassen werden. Dann wurde centrifugiert. Der Versuch wurde also derart angestellt, dass wiederum eine gewisse Menge hämolytischen Serums mit Hammelblutkörperchen versetzt wurden, bis zu 10 Minuten bei einer Temperatur von 37—40° verweilten und dann durch Centrifugieren Zwischenflüssigkeit und Blutkörperchen getrennt wurden. Der Ausgang war der, dass das Sediment mit Kochsalzwasser versetzt Lösungserscheinungen mittleren Grades zeigte. Diese Lösung wurde vollständig, wenn man der Aufschwemmung der abcentrifugierten Blutkörperchen in Kochsalzlösung etwas neues normales Serum hinzufügte. Die durch

das Centrifugieren gewonnene Zwischenflüssigkeit löste neu hinzugefügte Hammelblutkörperchen nicht, löste sie dagegen vollständig, wenn man etwas neue Substance sensibilatrice hinzusetzte. Was die Technik der Versuche angeht, so ist noch zu bemerken, dass der Zusatz der roten Blutkörperchen immer in Form einer 5%igen Aufschwemmung von defibriniertem Blut in 0,85%iger, also isotonischer Kochsalzlösung erfolgte. Die Deutung der letzten hier wiedergegebenen grundlegenden Versuchsreihe bietet keine Schwierigkeit. Es geht aus derselben hervor, dass die Substance sensibilatrice einerseits eine Bindungsgruppe mit maximaler, bereits in der Kälte vorhandener Avidität zum Blutkörperchen, andererseits eine solche mit geringerer, erst bei höheren Temperaturen in Wirksamkeit tretender Avidität für das Alexin besitzt. Statt des Ausdrucks Substance sensibilatrice führte Ehrlich für diese Substanz zuerst den Pfeifferschen Namen Immunkörper, späterhin den Namen Amboceptor ein. Für das Wort Alexin führte er später den Namen Komplement ein, um dadurch auszudrücken, dass dieser Körper die Wirkung des Amboceptors ergänzt. Im Gegensatz zu der spezifischen Bindungsfähigkeit des roten Blutkörperchens an den Amboceptor vermag das rote Blutkörperchen das Komplement nicht an sich zu binden, wie aus der obigen zweiten Versuchsreihe hervorgeht. Diese Substanz des normalen Serums hat also keine bindende Gruppe, die an dem Blutkörperchen direkt angreifen kann. Das Komplement wirkt auf das Blutkörperchen nur durch Vermittlung des Amboceptors, der, wie sein Name besagt, zwei bindende Gruppen besitzt, d. h. eine, die an dem roten Blutkörperchen angreift, und eine andere, welche sich mit dem Alexin des normalen Serums verbindet. Den Amboceptor des nicht immunisierten Blutes nennt Ehrlich Zwischenkörper. Weiter sei erwähnt, dass Ehrlich mehrere Arten von Amboceptoren und von Komplementen in jeder Sorte von Immunserum annimmt, auf die wir aber nicht eingehen können. Die Träger der Spezifität der Wirkung im hämolytischen wie auch im baktericiden Immunserum sind ausschliesslich die Amboceptoren, für die daher der Pfeiffersche Name Immunkörper von Autoren wie Wassermann als bezeichnender vorgezogen wird. Diese Immunkörper (Amboceptoren) fixieren mittels ihrer beiden bindenden Gruppen die im normalen Serum überall, aber nur zerstreut vorhandenen Alexine (Komplemente) an die aufzulösenden korpuskulären Elemente (Blutkörperchen, Bakterien). Der Unterschied eines spezifisch hämolytisch oder spezifisch baktericid wirkenden Serums gegenüber einem normalen Serum besteht darin, dass im Immunserum für eine bestimmte Blutkörperchen- oder Bakterienart spezifisch avide Amboceptoren in sehr grosser Menge sich vorfinden, so dass diese im stande sind, die auch im normalen Organismus vorhandenen Alexine an diese Zellenart anzuheften und deren vernichtende Einwirkung auf diese Zellenart dadurch zu ermöglichen. Die Verbindung jedes Amboceptors mit dem Blutkörperchen geschieht nach Ehrlichs Auffassung in der Weise, dass seine dem Blutkörperchen zugewendete haptophore Gruppe (vergl. Bd. I, S. 30 u. Bd. II, S. 637) auf eine als Seitenkette oder Receptor bezeichnete Stelle des Blutkörperchens trifft, an der die Ver-

ankerung möglich ist. Ehrlich drückt sein Immunisierungsgesetz, ganz allgemein gehalten, folgendermassen aus: „Wenn irgend eine Substanz, sei es Toxin, Ferment oder Bestandteil einer Bakterienzelle oder einer tierischen Zelle oder tierischen Flüssigkeit die Fähigkeit hat, sich mit Seitenketten, d. h. Receptoren des lebenden Protoplasmas vermittelst einpassender haptophorer Gruppen zu verbinden, so ist dadurch die Möglichkeit für die Abstossung dieser Receptoren ins Blut und damit für die Bildung des betreffenden Antikörpers gegeben.“ Da dieser Satz nicht nur für alle warmblütigen Tiere und den Menschen, sondern nach Noguchi auch für alle Wirbeltiere mit kaltem Blute und für alle bis jetzt geprüften grösseren Invertebraten gilt, muss es als ein allgemeines biologisches Grundgesetz aufgefasst werden und hat als solches natürlich ungemein grosse Bedeutung. Was die Hämolyse im Froschblut anlangt, so handelt es sich nach Lazar auch hier um Amboceptoren und Komplemente. Bei Kaninchen, welche gegen Froschblut immunisiert sind, lösen sich eingespritzte Froschblutkörperchen rasch auf, die Froschblutkerne aber natürlich viel langsamer (Landau). Das Blut solcher Kaninchen ist auch im stande, die Blutkörperchen der Kröte, des Salamanders und des Axolotl aufzulösen (Landau). Nach Noguchi gelingt es, durch Immunisierung Hämolysine selbst bei solchen Invertebraten zu erzeugen, welche selbst gar keine roten Blutkörperchen besitzen. Das Blut der Föten von Säugetieren enthält bereits Komplemente, aber keine Amboceptoren (Sachs).

Es giebt Krankheiten und Vergiftungen, bei welchen die normalen Komplemente des Blutes abnehmen, ja ganz schwinden. Solches Blut geht dabei natürlich der ihm eigentlich innewohnenden Fähigkeit, fremde rote Blutkörperchen aufzulösen, verlustig. So berichten Ehrlich & Morgenroth, dass bei mit Phosphor vergifteten Kaninchen das Serum des Blutes schon am zweiten Tage nicht mehr die Fähigkeit hatte, Meerschweinchenblutkörperchen aufzulösen. Analoges berichtet Metalnikoff für durch längere Eiterung geschwächte Tiere. Dass bei der Urämie die normalen hämolytischen Fähigkeiten des menschlichen Blutes stark abnehmen, kann nach Versuchen von E. Neisser & Döring, von Laqueur und von Hedinger und von Wolze als erwiesen gelten. Transsudate von Herz- oder Leberkranken verhalten sich wie normales Blutserum in Bezug auf Hämolyse; die Angaben über das Verhalten der Exsudate weichen voneinander noch so stark ab, dass wir sie hier übergehen wollen.

Eine künstliche Vermehrung der Komplemente ist trotz gegenteiliger Angaben von Nolf und von E. Müller bisher noch niemals mit Sicherheit zu erzielen gewesen. Die Frage, woher die Komplemente stammen, ist durch Arbeiten von Metschnikoff, Buchner, Bail, Hahn und anderen dahin beantwortet worden, dass sie von Leukocyten herstammen. Pfeiffer, Moxter und andere bestreiten die Abstammung von Leukocyten. Gruber und Schattenfroh geben wohl zu, dass man aus Leukocyten ein Komplement erhalten könne, dies sei jedoch mit keinem im Serum normalerweise vorkommenden identisch. Der Streit ist schliesslich von Wassermann sowie Landsteiner & Donath dahin entschieden worden, dass sowohl aus den Leukocyten als aus anderen Zellarten Komplemente stammen

können. Dass schon im zirkulierenden nativen Blute, also vor der Defibrinierung Komplemente frei im Blute enthalten sind, ist oft bestritten, aber jetzt durch Bellei und andere wohl endgültig im positiven Sinne entschieden worden, während der Beweis der Anwesenheit freier Amboceptoren im zirkulierenden Blute nicht immunisierter Tiere bisher nicht durchweg erbracht werden konnte. Da es mehrere Arten von weissen Blutkörperchen giebt, musste es von Interesse sein, zu prüfen, ob die verschiedenen Arten derselben (vergl. S. 5—10 u. 682—684) an der Komplementbildung in gleicher Weise beteiligt sind. Nach Metschnikoff & Levaditi enthalten die polynukleären grossen weissen Blutkörperchen (Makrophagen) hämolytisches Alexin (Komplement) und die kleinen weissen Blutkörperchen (Mikrophagen) bakterientötende Mikrocytase. Beide Substanzen werden nach den genannten Autoren aber für gewöhnlich nicht nach aussen abgegeben, sondern gelangen meist erst beim Zugrundegehen der weissen Blutkörperchen ins Plasma bezw. beim Defibrinieren ins Serum. Während die Wirkung der Alexine (Komplemente) mit der des Trypsins eine gewisse Aehnlichkeit hat, wird wirkliches Trypsin derselben Tierart nach Glaessner vom Blute rasch unwirksam gemacht; Trypsin anderer Tierarten wird ebenfalls entgiftet, aber viel langsamer. Diese trypsinentgiftende Wirkung schreibt man einem normal im Blute vorkommenden Antitrypsin zu. Der Anwesenheit dieses Stoffes ist es zu danken, dass die Darmschleimhaut sich nicht selbst verdaut. Delezenne erklärt die Wirkungsweise des Antitrypsins etwas anders; er lässt sie hemmend auf die Enterokinase einwirken, d. h. auf diejenige Substanz, welche das Trypsinogen des Pankreassaftes zu wirksamem Trypsin aktiviert.

Blutkörperchenlösende Wirkung entfalten bei nicht immunisierten Tieren nach Metschnikoff auch die Organextrakte bezw. Organzellenemulsionen anderer Tierarten. So lösten bei Versuchen von Korschun & Morgenroth Emulsionen von Meerschweinchenmagen, -niere, -nebenniere und -darm, von Mäusedarm, Mäusemagen, Rattendarm, Rattenmagen, Ochsenpankreas etc. die Blutkörperchen fremder Tierarten, nach den genannten Autoren aber auch die der eigenen Tierart. Noch merkwürdiger ist, dass die Genannten diese Hämolysine in Alkohol löslich fanden, dass sie deren Wirksamkeit auch nach dem Kochen fortbestehen sahen, und dass eine Immunisierung gegen dieselben nicht gelang. Sie sind daher von den Hämolysinen des Blutserums ganz verschieden und fallen nicht unter das Ehrlichsche Gesetz. Wie man Hämolysine von spezifischer Kraft gegen rote Blutkörperchen bestimmter Tierarten durch Bluteinspritzung erzeugen kann, so kann man durch Einspritzung steigender Dosen dieser Hämolysine bei den dafür empfindlichen Tieren **Antihämolysine** erzeugen, wie unabhängig voneinander Ehrlich & Morgenroth in Deutschland und Bordet in Frankreich fanden. Die erstgenannten konnten zeigen, dass dabei Antiamboceptoren und Antikomplemente gebildet werden. Die Wirkung jedes Antikomplements beruht darauf, dass es in die haptophore Gruppe des entsprechenden Komplementes eintritt, diese sättigt und an der Vereinigung mit der komplementophilen Gruppe des Amboceptors hindert. Hat man die Komplemente eines Serums durch Erwärmen auf 55° C. unwirksam gemacht, Blutkörperchen aufzulösen oder Bakterien abzutöten, so lässt sich trotzdem noch durch

Einspritzen dieses Serums Bildung von Antikomplementen, und zwar von Antihämolysinen, hervorrufen. Damit ist bewiesen, dass jedes einzelne Komplement durch die Erhitzung nur seine (der toxophoren Gruppe der Toxine entsprechende) zymotoxische Gruppe eingebüsst hat, während die haptophore erhalten geblieben ist. Wie Ehrlich die der toxophoren Gruppe beraubten Toxine Toxoide (vergl. S. 637) nennt, so nennt er die der zymotoxischen Gruppe beraubten Komplemente Komplementoide.

Injiziert man einem Tiere steigende Dosen von Blutkörperchen seiner eigenen Spezies, so reagiert es mit Bildung von **Isolysinen.** Mit diesen dürfen nicht die **Autolysine** verwechselt werden, welche die Blutkörperchen des eigenen Individuums auflösen; zu diesen werden die in den oben besprochenen Organextrakten enthaltenen Lysine zu rechnen sein. Bei den Isolysinen lässt sich leicht nachweisen, dass sie aus Amboceptor und Komplement bestehen und durchaus dem Ehrlichschen Gesetze gehorchen. Merkwürdigerweise erwiesen sich die Isolysine verschiedener Ziegen, obwohl sie alle in ganz analoger Weise gewonnen waren, untereinander als nicht identisch, wodurch bewiesen wird, dass die Individualität auch bei der Bildung dieser Substanzen eine grosse Rolle spielt. Bei lange Zeit fortgesetzten Vergiftungen von Kaninchen und Hunden mit Blutgiften wie Toluylendiamin, Helvellasäure etc. könnten, so sollte man glauben, unter Umständen Isolysine entstehen: Wassermann gelang es jedoch nicht, dabei solche nachzuweisen.

Lit. Landois, Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1875. — Hans Buchner, Bakt. Cbl. Bd. **5**, 1889, p. 817, Bd. **6**, 1889, p. 1; Arch. f. Hyg. Bd. **10**, 1890, p. 84, 101, 121, 149; Bd. **17**, 1892, p. 112 u. 138; M. m. W. 1893, p. 449; 1897, p. 299, 1320, 1343; 1899, p. 1261, 1301, 1418; 1900, p. 277 u. 1193; B. kl. W. 1901, p. 854. — Bordet, Ann. de l'Inst. Pasteur **9**, 1895, p. 462; **10**, 1896, p. 193; **11**, 1897, p. 177; **12**, 1898, p. 688; **13**, 1899, p. 273; **14**, 1900, p. 257; **15**, 1901, p. 289 u. 303. — Metschnikoff, ebenda **12**, 1898, p. 263 u. 737; **14**, 1900, p. 1 (Spermatoxine), p. 369 (Cytotoxine), p. 402 (Hämatotoxine). — S. Belfanti & T. Carbone, Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino **61**, 1898, p. 321. — Ehrlich & Morgenroth, B. kl. W. 1899, Nr. 1 u. 22; 1900, Nr. 21 u. 31; 1901, Nr. 10, 21 u. 22; M. m. W. 1902, Nr. 25; 1903, Nr. 2. — Ehrlich, Nothnagels Path. u. Ther., Schlussbetrachtungen 1901. — Max Gruber, M. m. W. 1901, p. 1880, 1924 u. 1965 (die Ehrlichsche Theorie wird verworfen); W. kl. W. 1903, Nr. 40. — Neisser & Döhring, B. kl. W. 1901, p. 593 (Urämie). — Laqueur, D. m. W. 1901, p. 744 (über dasselbe). — Herlinger, D. Arch. f. kl. M. Bd. **74**, 1902, p. 24. — H. Sachs, Hofmeisters Beiträge Bd. **2**, 1902; B. kl. W. 1902, Nr. 9—10. — H. Strauss & W. Wolff, Fortschr. der Med. 1902, Nr. 1 u. 7. — H Wendelstadt, Bakt. Cbl. Bd. **31**, 1902, Nr. 10 (Vielheit der Amboceptoren u. Komplemente bei der Hämolyse). — Morgenroth & Sachs, B. kl. W. 1902, Nr. 27, p. 631 (Komplementierbarkeit der Amboceptoren). — A. Wassermann, Hämolysine, Cytotoxine, Präcipitine. Samml. klin. Vortr. [N. F.] Nr. 331, Leipzig 1902. — Ludw. Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902. — A. Dieudonné, Immunität. Schutzimpfung u. Serumtherapie. Leipzig 1903. — Paul Römer, Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie und ihre Bedeutung für die med. Wissenschaften. Mit einem Vorworte von P. Ehrlich. Wien 1904. In den Werken von Aschoff und von Römer findet sich eine erschöpfende Aufzählung der ungemein zahlreichen Einzelarbeiten, welche hierher gehören. — B. Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder. Dritte Aufl. Jena 1903. — Edm. Wolze, Inn. Cbl. 1903, Nr. 27, p. 649 (Urämie). — Henri Landau, Ann. de l'Inst. Pasteur **17**, 1903, p. 52. — A. W. Hewlett, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 307. — G. Bellei, M. m. W. 1904, Nr. 2. — Hans Sachs, ebenda Nr. 7. — Senator, B. kl. W. 1904, p. 181 (Urämie). — Th. Madsen & L. Walbum, Bullet. de l'Acad. des sc. de Danemark 1904,

p. 425; Chem. Cbl. 1905, I, p. 1264. — Arrhenius & Madsen, Z. f. physikal. Chem. Bd. 44, 1903, p. 7. — Svante Arrhenius, Chem. Cbl. 1904, I, p. 899; 1904, II, p. 1551; 1905, I, p. 1414. — H. Sachs, Bakt. Cbl. Bd. 37, 1905, p. 251 u. 398. — P. Ehrlich & H. Sachs, Ueber die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin und die Wege ihrer Erforschung. Leipzig 1905 (Erwiderung gegen Arrhenius). — L. Michaelis, Die Bindungsgesetze von Toxin und Antitoxin. Berlin 1905.

Anhang. Nachdem durch Bordet gezeigt worden war, dass man durch Einspritzen von Blutkörperchen blutkörperchenzerstörende Gifte erzeugen kann, lag es, einem Hinweis von Metschnikoff folgend, nahe, auch gegen andere Zellen spezifisch wirkende Gifte, sogen. **Cytotoxine,** zu erzeugen. Ich folgte bei meiner kurzen Uebersicht darüber der Zusammenstellung von Aschoff. Am nächsten lag es natürlich, das analoge Experiment wie bisher mit den roten so jetzt mit den weissen Blutkörperchen vorzunehmen. Das dabei entstehende Gift, welches von Metschnikoff, Delezenne, Funk, Besredka, Neisser & Wechsberg untersucht worden ist, heisst Leukocidin oder Leukotoxin. Mit der Erzeugung und den Eigenschaften des Spermatoxins beschäftigten sich Landsteiner, Metschnikoff, Metallnikoff, Moxter. Landsteiner gewann es durch Injektion von Stierspermatozoen beim Kaninchen. v. Dungern stellte ein flimmerepithelzerstörendes Cytotoxin her, für welches Metschnikoff den Namen Trichotoxin einführte. Durch Einspritzen von Nierenzellen erzeugten Lindemann und Néfédieff ein Nephrotoxin; Delezenne stellte ein Neurotoxin und ein Hepatoxin her, Surmont ein Pankreascytotoxin, Bigart & Bernard ein Suprarenotoxin, dessen Wirkung die Nebenniere trifft etc. Ich erwähne nur kurz, dass man Cytotoxine auch gegen die Schilddrüsen-, Hypophysis-, Herz-, Magen-, Ovarium- und Placentazellen hergestellt hat. Die Wirkung der diese Gifte enthaltenden Sera ist den Angaben der Genannten zufolge hauptsächlich spezifisch und nur nebenbei zum Teil auch noch hämolytisch (v. Dungern). Ausnahmsweise kann die hämolytische Wirkung die cytotoxische an Stärke übertreffen (v. Dungern). Toxikologisch sind alle diese Gifte natürlich von grossem Interesse und werden bald eine unübersehbare Litteratur hervorrufen. Ich erwähne nur beispielsweise, dass Delezenne durch Behandeln von Kaninchen oder Enten mit Zellen der Hundeleber ein antihepatisches Serum erhielt, welches bei gesunden Hunden eine Art akuter gelber Leberatrophie hervorruft. Im Urin war der Harnstoff verringert. die Ammoniaksalze vermehrt; ferner wurden Leucin und Tyrosin darin in reichlicher Menge gefunden. Auch mikroskopisch soll das Bild dem der akuten gelben Leberatrophie geglichen haben. Analog den Cytotoxinen kann man auch **Anticytotoxine** und **Isocytotoxine** erzeugen. Auch **Autocytotoxine** wurden beobachtet. Weichardt hat sich mit der Frage beschäftigt, ob bei der Eklampsie eine Autocytotoxinwirkung durch verschleppte Placentazellen auf die Leber ausgeübt wird. Eine endgültige Entscheidung der Frage liegt aber noch nicht vor. Das durch Einspritzen von Placentazellen künstlich erzeugte Gift nennt man Syncytiotoxin.

Lit. Eine lückenlose Zusammenstellung der Cytotoxinarbeiten, welche mich dieser Mühe überhebt, findet sich von H. Sachs in P. Römer l. c. p. 428—433.

2. Gruppe der mikrobischen Hämolysine.

Dass unter den Stoffwechselprodukten der Mikroben auch Hämolysine vorkommen, wurde schon S. 631 erwähnt. Ich folge auch im nachstehenden dem zusammenfassenden Berichte von Aschoff. Den Pathologen war längst bekannt, dass beim Tode durch septische Erkrankungen eine sehr schnelle Auflösung der Blutkörperchen in der Leiche vor sich geht. Bordet gebührt das Verdienst, darauf hingewiesen zu haben, dass diese Hämolyse bei gewissen auf Streptokokken beruhenden Erkrankungen schon in vivo beginnt. Bei den übrigen in Frage kommenden Bakterien tritt die Hämolyse im infizierten Tiere erst einige Zeit nach dem Tode ein. Von solchen Bakterien nenne ich die Staphylokokken (Neisser & Wechsberg, Kraus & Clairmont, Lubenau), den Tetanusbacillus (Ehrlich, Madsen, Kraus & Clairmont), den Bacillus pyocyaneus (Bulloch & Hunter, Weingeroff, Lubenau), den Typhusbacillus (Levy & Prosper Levy, Castellani), den Micrococcus tetragenus (Lubenau), den Dysenteriebacillus, den Milzbrandbacillus (v. Wanschheim) etc. Erkrankungen durch Bacillus icteroides (Gelbfieber), Proteus, Bacterium coli und Cholerabazillen können teils vor dem Tode, teils nachher mit Auflösung von Blutkörperchen verbunden sein. Das hämolytische Gift wird als Streptolysin, Staphylolysin, Tetanolysin etc. bezeichnet. Es wird nicht nur im Tierkörper, sondern auch in den gewöhnlichen Kulturen gebildet. Das von einer Bakterienart gebildete Gift ist nicht einheitlicher Natur, da es nicht nur auf eine, sondern auf die verschiedensten Arten von roten Blutkörperchen wirkt. Besredka konnte zeigen, dass die Wahl des Nährbodens von grossem Einfluss auf die Produktion bestimmt gebauter Hämolysine ist, indem Streptolysine, von Streptokokken stammend, die in Ziegenserum gezüchtet waren, die roten Blutkörperchen der Ziege, des Hammels, der Gans und des Huhnes intakt lassen, während die in Hammelserum gezüchteten Streptokokken ein Streptolysin liefern, welches Hammelblut leicht, Ziegenblut schwer und Hühnerblut gar nicht löst. Gegen Erhitzen sind die Bakterienhämolysine sehr verschieden resistent. So verliert das Staphylolysin seine Wirkung bei 50° innerhalb 20 Minuten, während das Streptolysin bei 55° innerhalb 10 Stunden fast nichts von seiner Wirkung einbüsst, dagegen auf die Länge schon bei niedrigerer Temperatur zerstört wird. Durch Injektion von Bakterienhämolysinen kann man **Antibakteriohämolysine** erzeugen. Neisser & Wechsberg, welche den Nachweis geliefert haben, dass die von verschiedenen Bakterien erzeugten Hämolysine spezifischer Natur sind, konnten auch den Beweis der Spezifität für die von ihnen erzielten Antistaphylolysine erbringen. So erklärt es sich, dass z. B. das Serum eines gegen Vibriolysine immunisierten Tieres nicht gegen die Wirkung der Staphylolysine schützt und umgekehrt. Kleine Mengen normaler Antibakteriohämolysine finden sich auch ohne Immunisierung im Serum z. B. des Menschen- und des Pferdeblutes (Ehrlich, Kraus, Neisser & Wechsberg). Subkutaninjektion von Staphylolysin ruft nach Schur bei Kaninchen Oligocythämie, Hämolyse und Auftreten kernhaltiger roter Blutkörperchen im Blute hervor. Bei Staphylokokkenkulturen ist

nach Caminiti die Virulenz direkt proportional der Menge des vorhandenen Staphylolysins. Nach Fritz Meyer steht auch bei den Streptokokken die Virulenz im engen Zusammenhange mit dem Streptolysin. Die Anwesenheit einer haptophoren und einer toxophoren Gruppe konnten Neisser & Wechsberg für das Staphylolysin und Madsen für das Tetanolysin erbringen. Nach Madsen ist die haptophore Gruppe auch bei diesen Lysinen relativ stabil, während die toxophore sehr leicht modifiziert oder ganz zerstört wird. Dabei entstehen dann Toxoide, welche man als **Bakteriohämolysinoide** bezeichnen kann. Das von Bacillus megatherium produzierte Megatheriumhämolysin wurde von Kraus & Lipschütz zum Gegenstand einer eingehenden Studie über den Verbleib im Organismus gemacht. Dabei ergab sich, dass es von den Organen des lebenden Tieres (Hundes), von durchströmten Organen der Schlachttiere und von Organzellenbrei begierig absorbiert und gebunden wird. Die Bindung scheint analog der von Toxin mit Antitoxin zu verlaufen. Bei den Blutkörperchen sind es, wie Volk & Lipschütz zeigen konnten, Anteile des Stromas, welche die Bakterienhämolysine binden. — Neisser & Wechsberg zeigten, dass die Staphylokokken neben dem Lysin der roten Blutkörperchen auch ein Gift produzieren, welches weisse Blutkörperchen vernichtet (vergl. oben S. 631). Dieses Staphyloleukocidin ist jedoch von dem Staphylolysin in seinem Aufbau und der Art seiner Verankerung durchaus verschieden.

Lit. L. Aschoff l. c. p. 141. — Thorvald Madsen, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **32**, 1899, p. 214. — R. Kraus, W. kl. W. 1900, Nr. 3. — J. B. de Lacerda, & A. Ramos, Arch. de méd. exp. 1899, p. 378 (Bacillus icteroides). — Philipp Eisenberg, W. kl. W. 1901, Nr. 42, p. 1020 (bei Typhus, Scharlach etc. Isolysine im Blut). — M. Neisser & Friedr. Wechsberg, Z. f. Hyg. u. Infkr. Bd. **36**, 1901, p. 301 (Staphylolysin). — R. Kraus & P. Clairmont, W. kl. W. 1900, Nr. 3 u. 1901, Nr. 42; vergl. auch S. 737 (Bakteriohämolysine). — Heinr. Schur, Hofmeisters Beitr. Bd. **3**, 1902, p. 89. — R. Otto, Bakt. Cbl. Bd. **34**, Nr. 1, p. 44 (Hämolysin des Staph. citreus). — Fritz Meyer, B. kl. W. 1902, Nr. 40, p. 938. — O. v. Wunschheim, M. m. W. 1903, Nr. 26. — R. Kraus & B. Lipschütz, W. kl. W. 1903, Nr. 35, p. 989. — Caminiti, Riforma medica 1904, Nr. 40. — Fukuhara, Zieglers Beiträge Bd. **35**, 1904, p. 434 (Hämolysine wirken ähnlich wie Galle). — C. Levaditi, Antitoxische Prozesse (Jena 1905) p. 69.

Anhang. Einige **Krankheiten**, deren Mikroparasiten entweder noch gar nicht bekannt oder wenigstens nicht in Reinkultur auf ihre Stoffwechselprodukte geprüft werden konnten, scheinen ebenfalls mit Bildung von Hämolysinen verbunden zu sein, so Scharlach, Carcinom, Lues, Barlowsche Krankheit, paroxysmale Hämoglobinurie der Menschen und Tiere und die schon oben (S. 720) genannten Krankheiten Malaria, Schwarzwasserfieber, Texasfieber, Schafmalaria, afrikanische Pferdesterbe, gelbes Fieber, Tsetsekrankheit. Donath & Landsteiner fanden, dass man durch Abkühlen und nachfolgende Erwärmung des Hämoglobinurikerblutes im Reagenzglas Hämolyse erhält, und dass dies ein Paradigma des durch Kälteeinwirkung verursachten Anfalles darstellt. Die Hämolyse wird bei der paroxysmalen Hämoglobinurie nach diesen Autoren durch Absorption eines im Plasma des Blutes dieser Patienten enthaltenen Lysins durch die Blutkörperchen bei der Abkühlung des Blutes eingeleitet. Bei darauf folgender Wiedererwärmung des Blutes geht

mit Hilfe eines auch im normalen Serum vorhandenen anderen Körpers die Hämolyse nun wirklich vor sich. Donath & Landsteiner betrachten daher gerade diese Krankheit als einen Beweis dafür, dass die Komplemente bei unversehrter Gefässwand und ohne Defibrinieren in Aktion treten können. Für die Hämoglobinurie der Pferde will jedoch Niebel die durch Oxydation des im Pferdemuskel stets reichlich vorhandenen Glykogens sich bildende Glykogensäure $C_6H_{12}O_7$ als Ursache der Hämolyse ansprechen. — Im Blute von Malariapatienten ein mikrobisches Malariahämolysin nachzuweisen, ist mehrfach versucht worden, jedoch nicht mit eindeutigem Ergebnis.

Lit. F. Chvostek, Ueber das Wesen der parox. Hämoglobinurie. Wien 1894. — W. Niebel, Z. f. physiol. Ch. Bd. 29, 1901, p. 482. — H. Ziemann, B. kl. W. 1902, Nr. 40, p. 930 (Tsetse). — B. Scheube, Die Krankheiten der warmen Länder, dritte Aufl. Jena 1903. — Herm. Kossel, H. Weber, Schütz & Miessner, Die Hämoglobinurie der Rinder in Deutschland. Beiheft zu den Veröffentl. d. Kais. Gesundheitsamtes. Berlin 1903 (mit 3 mikrophot. Tafeln). — A. Lübbert, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. Bd. 7. 1903, p. 472 (Ueber die Hämoglobinurie in Deutsch-Südwestafrika und den Begriff Schwarzwasserfieber). — A. Plehn, ebenda Bd. 7, 1903, H. 12 (über Schwarzwasserfieber). — M. Stooss, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1903, Nr. 15 (Barlowsche Krankheit). — Jul. Donath, Z. f. kl. M. Bd. 52, 1903, H. 1 (Kältehämoglobinurie). — Rich. Kretz, W. kl. W. 1903 (über dasselbe). — Kullmann, B. kl. W. 1904, Nr. 8, p. 190; Z. f. kl. M. Bd. 53, 1904 (Hämolyse durch Carcinomextrakte). — Jul. Donath & Karl Landsteiner, M. m. W. 1904, Nr. 36.

3. Gruppe der unorganischen Hämolysine.

1. Dass **alle stark alkalisch reagierenden** und **alle stark sauer reagierenden organischen und unorganischen Substanzen** mit einziger Ausnahme der Borsäure lediglich durch ihre Alkalinität bezw. Acidität auf die Blutkörperchen schädigend, ja zerstörend einwirken, ist schon S. 719 besprochen worden. Es kann nicht meine Aufgabe sein, hier alle diese Stoffe aufzuzählen. Ich begnüge mich, als eine zu den sauren Salzen zu rechnende hierher gehörige Substanz das **Quecksilbersublimat** (vergl. S. 325) zu nennen, welches je nach der Konzentration rote Blutkörperchen entweder härtet oder auflöst. Detre & Sellei haben den Vorgang der Sublimathämolyse kürzlich unter dem Gesichtswinkel des Ehrlichschen Gesetzes untersucht und wollen gefunden haben, dass die Lipoidsubstanzen das Sublimat binden, und dass dadurch die Auflösung der Blutkörperchen zu stande kommt.

2. Weiter ist schon früher erwähnt worden, dass alle **hypotonischen Lösungen von Neutralsalzen**, mögen sie unorganischer oder organischer Natur sein, eine Osmose in die Blutkörperchen bedingen und diese dabei sprengen. Bei dieser Gelegenheit möge erwähnt werden, dass aus Lösungen von Salzen, mögen diese nun isotonisch oder nicht sein, die elektronegativen Säureionen der Salze der Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Salicylsäure, Oxalsäure, Phosphorsäure, Arsensäure und Borsäure nach Hamburger in die Blutkörperchen übergehen, dass aber der Umfang, in welchem diese Permeabilität der Blutkörperchenhülle zum Ausdruck kommt, in hohem Masse von der in den Blutkörperchen vorhandenen CO_3-Menge abhängig ist, gegen welche die genannten Anionen wechsel-

seitig diffundieren. Eine direkte Beziehung der Eindringungsfähigkeit der Ionen zur Hämolyse existiert also nicht.

Lit. L. Detre & J. Sellei, B. kl. W. 1904, Nr. 30. — Th. Madsen & L. Walbum, Bullet. de l'acad. des sc. de Danemark 1904, p. 425 (Alkalihämolyse und Säurehämolyse). — H. J. Hamburger, Osmotischer Druck etc. 3 Bände. Wiesbaden 1902—1904.

3. Die **Kieselsäure** bezw. deren neutralisiertes Natriumsalz wirken, wie S. 69 besprochen wurde, meist agglutinierend. Nach Landsteiner & Eisler bekommt sie jedoch, wenn ihr Lösungen von Lecithin zugesetzt werden, hämolytische Wirkung. Wir sahen S. 478, dass auch das Kobragift durch Lecithin hämolytische Eigenschaften erlangt. Das Komplement ist eben in beiden Fällen das unten noch zu besprechende Lecithin (siehe S. 740).

Lit. Karl Landsteiner & v. Eisler, W. kl. W. 1904, Nr. 24.

4. Schon S. 246 und 261 wurde der **Arsenwasserstoff** AsH_3 erwähnt. Hier muss er jedoch seiner ausserordentlich starken hämolytischen Wirkung wegen nochmals besprochen werden.

Aet. Im reinen Zustande spielt der AsH_3 in der Praxis des Lebens keine Rolle. Wohl aber kommt ein Gemisch desselben mit Wasserstoff in chemischen Laboratorien beim Arsennachweis nach Marsh (S. 269) sowie bei der Darstellung von Wasserstoff (z. B. für Schulexperimente oder zum Füllen von Ballons) aus unreinen und dann stets arsenhaltigen Materialien in Betracht. Früher wurde stets noch eine Gelegenheitsursache für die Einatmung unseres Gases mit angeführt, nämlich der Aufenthalt in feuchten Zimmern mit arsenhaltigen Tapeten. Wir wissen jetzt, dass der in solchen Zimmern oft wahrnehmbare Knoblauchgeruch für gewöhnlich auf Bildung von Aethylarsin durch Schimmelpilze beruht.

Stat. Bis 1892 lagen bereits über 30 Fälle von Verg. durch unser Gift vor, von denen etwa die Hälfte auf die achtziger Jahre kommen. Seitdem ist die Zahl auf 50 gestiegen; namentlich sind beim Füllen von Ballons für Jahrmärkte und für Luftschiffer vereinzelte Vergiftungen vorgekommen. In Fabriken, wo früher derartige Vergiftungen nicht selten waren, sind, seitdem 1895 Mann & Clegg 5 Fälle, von denen zwei letal endeten, beschrieben haben, meines Wissens keine weiteren vorgekommen.

Die **Dos. let.** wird meist sehr klein angenommen, da der bekannte Chemiker Gehlen an milligrammatischen Dosen unseres Giftes nach 9tägigem Kranksein gestorben sein soll. Eine genaue Bestimmung der zur Einatmung gekommenen Menge ist bei keinem Patienten möglich gewesen. Nach den Tierversuchen von Stadelmann, Minkowski und Kraus dürfte die für den Menschen tödliche Dose eine grössere sein, als für Gehlen angegeben wird.

Sympt. An Menschen, welche AsH_3 eingeatmet haben, nimmt man in der ersten Zeit nichts oder nur ein leichtes Unwohlsein wahr. Aber nach einigen Stunden kommt es zu Frösteln, Erbrechen (erst Speise, dann Galle, endlich blutiger Schleim), Rückenschmerzen, Schwarz-

werden vor den Augen und solcher Schwäche, dass die Patienten zu Boden stürzen, ja es kann eine tiefe Ohnmacht eintreten, während welcher sich der Patient cyanotisch verfärbt und kalt anfühlt, auch wohl mit kaltem Schweiss bedeckt ist. Der Puls ist klein, sehr beschleunigt, die Pupillen erweitert, die Atmung bei der geringsten Bewegung dyspnoisch. Beim Versuch, den Patienten aufzurichten, tritt eine neue Ohnmacht ein oder wenigstens Schwindel und Brechreiz. Der Harn ist zeitweise tief dunkelrot, ja schwarz; es kann auch Strangurie, Albuminurie oder Anurie bestehen. Schmerzen in der Nierengegend sind häufig. — Rotfärbung des Spermas durch aufgelöstes Hämoglobin wurde von Storch beobachtet. — Binnen 24 Stunden tritt deutlicher Ikterus, ja selbst Bronzefärbung der Haut ein. Es besteht Foetor ex ore, der entfernt an Knoblauch erinnert. Die Stühle sind schwarzgallig. Leber und Milz sind geschwollen und auf Druck schmerzhaft. Es bestehen fortwährender Kopfschmerz, Delirien, Todesangst. Unter Lungenödem oder auch durch plötzlichen Herzstillstand erfolgt der Tod oder sehr langsame Rekonvalescenz. In den beiden Fällen von Mann & Clegg erfolgte der Tod schon nach 6 Tagen, sonst meist erst am neunten. Die Zahl der Blutkörperchen war bei einem dieser zwei Patienten von 5 Millionen auf 2,7 Millionen und bei dem anderen auf 1,8 Millionen im Kubikmillimeter vor dem Tode gesunken. — An Tieren wurde die Vergiftung namentlich von Stadelmann, Minkowski & Naunyn und von Kraus aufs eingehendste studiert, und zwar von ersterem am Gallenfistelhund. Kraus fand, dass entsprechend der Zunahme der Hämolyse die Kohlensäure des Blutes abnimmt, was er mit Recht auf Herabsetzung der Blutalkalescenz durch Lecithinzerfall deutet. Stadelmann fand, dass infolge der excessiven Blutkörperchenauflösung abgesehen von Siderose der Leber eine Pleiochromie der Galle, d. h. bei nicht vermehrter absoluter Gallenmenge eine Mehrbildung von Gallenfarbstoff (Bilirubin) bis auf das 20fache eintritt, während die Menge der Gallensäuren nicht zu-, sondern unter Umständen sogar um das 10fache abnimmt. Gleichzeitig wird die Galle ausserordentlich zähflüssig, ja teerartig und entleert sich nur mühsam aus dem Gallengang; Stadelmann zieht aus den eben erwähnten Thatsachen, sowie daraus, dass genau dieselbe Pleiochromie durch Einspritzen von krystallisiertem stromafreiem Hämoglobin hervorgerufen wird, den schon S. 716 erwähnten Schluss, dass das Hämoglobin der aufgelösten roten Blutkörperchen die Muttersubstanz nur des Gallenfarbstoffes, aber nicht der Gallensäuren ist, während A. Schmidt, gestützt auf Versuche an isolierten mit kryst. Hämoglobin versetzten Leberzellen, aus dem Hämoglobin auch die Gallensäuren entstehen lassen wollte. Nach Browicz produziert nur der Kern jeder Leberzelle Gallenfarbstoff, wozu das Hämoglobin das Material liefert. Nach intravenöser Einspritzung von Hämoglobinlösung sowie nach Transfusion fremdartigen Blutes beim Hunde findet man im Cytoplasma der Leberzellen Haufen von Erythrocyten in Vakuolen. Diese Erythrocyten sehen zum Teil wohl erhalten aus, zum Teil erscheinen sie ausgelaugt, zum Teil fliessen sie zu hyalinen mit Eosin färbbaren Kugeln zusammen. Etwas später findet man in der Leber nach dem Härten in Formalin braunschwarze aus Hb entstandene Pigmenthaufen im Cyto- und im Karyoplasma. Wir

müssen zur Erklärung der oben erwähnten Stadelmannschen Befunde annehmen, dass die Leberzellen durch die Mehrbildung von Gallenfarbstoff so erschöpft werden, dass sie zur Bildung von Gallensäuren, ja selbst zur Absonderung von Wasser unfähig werden, so dass die absolute Gallenmenge nicht zu-, sondern abnimmt. Rein mechanisch führt diese Eindickung der Galle zu Ikterus. Im Harn ist leicht Gallenfarbstoff nachzuweisen, während die Menge der Gallensäuren im Harn äusserst gering, ja gleich Null ist. Nebenbei tritt als Zerfallsprodukt des Hämoglobins im Harn auch Methämoglobin auf. Am empfindlichsten gegen das Gift erwiesen sich Katzen, am unempfindlichsten Kaninchen. Der Ikterus ist bei letztgenannter Tierart oft kaum oder gar nicht wahrnehmbar.

Sekt. Beim Menschen fand sich allgemeiner Ikterus der Haut und der inneren Organe, Schwellung der Leber und Milz. In der Niere Gallenfarbstoff und Hämoglobininfarkt. Die Schleimhaut des Magens und des oberen Dünndarms hämorrhagisch entzündet; Darminhalt sehr dunkel, blut- und gallehaltig. Leber geschwellt, weist mikroskopisch parenchymatöse Degeneration mit Einlagerung von Fett, von Gallenpigment und oft auch von Hämosiderin auf. Minkowski & Naunyn wiesen auf das bei Gänsen, Enten, Hühnern, Hunden und Kaninchen beobachtete, aber wohl auch beim Menschen nicht fehlende reichliche Vorkommen von Wanderzellen, welche Bruchstücke von roten Blutkörperchen einschliessen, in der Leber, dem Knochenmarke und der Milz hin. In diesen Wanderzellen findet wie in den Leberzellen eine Einschmelzung des Blutfarbstoffes mit Hämosiderinabspaltung statt. Die Milz kann Fett, braunes Pigment und Hämosiderin enthalten. In der Niere bezw. im Harn finden sich hyaline Zylinder, Hämoglobinzylinder, Fett und Detritus; die Epithelien können schwer geschädigt sein. Die Lunge ist ödematös, das Herz braun verfärbt. Oedem der Hirnhäute wurde mehrfach gefunden.

Ther. Frische Luft bezw. Sauerstoffatmung ist das erste, was nötig ist. Später Aderlass, alkalische Kochsalzinfusion, Organismuswaschung, reichlich milde alkalische Getränke, Analeptica.

Nachw. In den beiden letalen Fällen von Mann & Clegg liess sich Arsen in Leber, Nieren, Milz, Galle, Harn, Blut, pleuralem und perikardialem Transsudat nachweisen. Den Arsenwasserstoff als solchen aus den Leichenteilen wieder zu gewinnen, ist bis jetzt noch nicht gelungen. Aus dem Blute würde er durch Vacuumdestillation abzutrennen sein.

Lit. Bogomoloff, Med. Cbl. 1868, Nr. 39 u. 40. — Naunyn, Arch. An. u. Phys. Jg. 1868 u. 1869. — Valette, Lyon méd. 1870, p. 440. — Rabuteau, Gaz. méd. de Paris 1873, Nr. 18. — Wächter, Vj. f. ger. M. Bd. **28**, 1878, p. 251 (4 Fälle). — Eitner, B. kl. W. 1880, p. 256 (mehrere Fälle). — E. Stadelmann, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 221. — Minkowski & Naunyn, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 19. — Valentini, ebenda Bd. **24**, 1888, p. 413 (AsH_3-Wirk. bei Schildkröten). — C. Dütting, Ueber einige Fälle von Verg. durch AsH_3. Diss. Freiburg 1888. — Jolyet & de Nobias, Compt. rend. **110**, 1890, p. 666. — Friedr. Kraus, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 211. — E. Stadelmann. Der Ikterus und seine versch. Formen (Stuttgart 1891), p. 193. — Schickhardt, M. m. W. 1891, Nr. 2 (Verg. eines Chemikers). — O. Storch, Inn. Cbl. 1892, Kongressbeil. p. 30. — J. Dixon Mann & J. Gray Clegg, Virch. Jbt. 1895, I,

p. 340 u. 462. — E. Lucas, De l'empoisonnement par l'hydrogène arsénié. Thèse de Paris 1895. — Paul Reich, Ueber die Wirk. des As auf die roten Blutkörperchen. Diss. München 1899. — Alfr. Haas, Ueber Verg. durch AsH_3. Diss. München 1902. — Browicz, Physiol. Cbl. **19**, 1905, 6—9.

5. Während der Arsenwasserstoff praktisch so grosse Bedeutung hat, ist die Bedeutung des ganz analog sich bildenden und analog zusammengesetzten **Antimonwasserstoffes** SbH_3 sehr gering. Nur dadurch ist es wohl zu erklären, dass noch immer die Angabe seiner gänzlichen Ungiftigkeit sich von Buch zu Buch schleppt. Diese unrichtige Angabe stammt von Eulenberg einerseits und Bellini andererseits. Hannon erklärte ihn zwar nicht für wirkungslos, aber doch ebenfalls für nicht toxisch und empfahl ihn zu therapeutischen Zwecken bei Pneumonie, Kapillarbronchitis und Asthma. Die Wirkung auf Blut ausserhalb des Körpers studierten Koschlakoff & Bogomoloff; sie fanden dieselbe der des Arsenwasserstoffs analog, nur schwächer. Kubeler stellte an Kaninchen fest, dass nach 20mal wiederholter je 6stündiger Einatmung des Gases Ikterus, Blutaustritte und exquisite fettige Degeneration der Leber, der Nieren, des Herzens etc. auftreten. Die Wirkungen des Antimonwasserstoffes lassen also bei chronischer Vergiftung deutlich Antimonwirkungen, wie wir sie S. 278—280 besprochen haben, erkennen; anderseits ist bei direkter Einwirkung auf Blut auch eine der Arsenwasserstoffverg. ähnliche nur viel schwächere Wirkung wahrzunehmen.

Lit. Hannon, Schm. Jb. Bd. **106**, 1860, p. 29. — Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen (Braunschweig 1865), p. 424. — Ranieri Bellini, Lo Sperimentale 1866. — Koschlakoff & Bogomoloff, Med. Cbl. 1868, p. 629. — Rich. Kubeler, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 451.

6. Dem **Phosphorwasserstoff** PH_3 scheinen nach den neuesten Versuchen die hämolytischen Wirkungen so gut wie ganz zu fehlen und deshalb wurde er von mir im Anschluss an den Phosphor (S. 317) gleich mit besprochen.

4. Gruppe der organischen Fettlösungsmittel und der Derivate der Fette, welche hämolytisch wirken.

Da wir uns die Hülle der roten Blutkörperchen zum Teil als aus einem festen Fett oder fettartigen Stoffe bestehend vorzustellen haben, können wir uns nicht wundern, dass alle Substanzen, welche mit Fetten mischbar oder in Fetten löslich sind, oder welche ihrerseits feste Fette lösen, die Blutkörperchen zerstören. Ebenso kommen auch einigen Derivaten der Fette hämolytische Wirkungen zu.

Von den vielen in diese zwei Gruppen gehörigen Substanzen sind einige früher schon besprochen, so dass ich mich mit kurzen Hinweisen begnügen kann. Hierher gehören eine Anzahl **ätherischer Oele** (vergl. S. 524—546), von denen namentlich das im Thujaöl, Tanacetumöl, Absinthöl und Salbeiöl enthaltene, S. 526 besprochene **Thujon** nach Jürss in erheblichem Grade hämolytische und stromaagglutinierende Wirkungen besitzt. **Erdöle, Vaselinarten, Paraffine** sind wie die ätherischen Oele mit Fetten mischbar und können daher bei inniger Berührung mit Blut hämolytisch wirken. Wenn ich S. 667—672 diese

Wirkung nicht erwähnt habe, so geschah es, weil spezielle Versuche über daraus erwachsende Schädlichkeiten zur Zeit noch nicht vorliegen. Vielleicht müssen die von Straume beobachteten schädlichen, ja tödlichen Wirkungen der Paraffine zum Teil mit auf ihre hämolytischen Wirkungen bezogen werden. Das Gleiche gilt von dem S. 672—676 besprochenen **Naphtalin** und den **Naphtolen.** Alle **Alkohole** aller Reihen vom Aethylalkohol an aufwärts wirken mehr oder weniger hämolytisch, da sie mehr oder weniger lipolytische Eigenschaften haben; es genüge, diese allgemeine Eigenschaft hier wenigstens erwähnt zu haben; weiteres über diese Stoffe wird in der Gruppe der Narkotika mitgeteilt werden. Ebenso werden dort **Aether, Chloroform, Chloralhydrat** etc. besprochen werden.

1. Das **Glycerin** ist zwar seiner wasserentziehenden und lokal reizenden Wirkungen wegen schon S. 666 besprochen worden, muss aber hier seiner unter Umständen hämolytischen Eigenschaft wegen nochmals erwähnt werden. Da es ein dreiwertiger Alkohol ist, kann diese Wirkung uns nicht wundern. Luchsinger fand, dass Subkutaninjektion konzentrierter Lösungen von Glycerin Hämoglobinurie macht. Jitta zeigte, dass intravenöse Einspritzung diese Wirkung nicht hat, wie er sie auch bei direkter Mischung von Blut und Glycerin vermisste, dass jedoch nach subkutaner Einspritzung des Mittels sich stets im Blutserum gelöstes Hämoglobin nachweisen liess. Kraus sah am Kaninchen nach Einführung von 10 ccm Glycerin unter die Haut im Laufe einer Stunde das Serum und den Harn hämoglobinhaltig werden. Da die Chirurgen häufig grosse Mengen von Glycerin als Vehikel von Jodoform sogar in Gelenke spritzen, liess Mikulicz durch Schellenberg eine grosse Anzahl derartiger Patienten auf Symptome einer Glycerinverg. untersuchen. In der That boten von 30 Patienten, welche 10%ige Jodoformglycerineinspritzungen erhalten hatten, 8 Erscheinungen dar, welche Schellenberg als Glycerinverg. deutet. Bei den Patienten anderer Chirurgen waren die Verhältnisse ganz analoge. Bei solchen Patienten unterscheidet Schellenberg leichte und schwere Formen. Bei den leichten Formen findet sich wenige Stunden nach der Injektion leichte Steigerung der Temperatur und der Pulsfrequenz, sowie mässige Schmerzen an der Injektionsstelle. Alle diese Erscheinungen gehen in höchstens 24 Stunden zurück. Der Urin, in dem sich einige Stunden lang Blutfarbstoff nachweisen lässt, ist oft rötlich gefärbt; im Sediment, das spärlich vorhanden ist, finden sich sehr spärliche braungrünliche Detritusmassen und Blutfarbstoffschollen. Es finden sich aber keine Nierenelemente, noch rote Blutkörperchen; dagegen finden sich Spuren von Eiweiss, welche nach wenigen Stunden, in welcher Zeit der Urin überhaupt zur Norm zurückkehrt, wieder verschwinden. Bei den schwereren Formen findet sich entschieden stark gestörtes Allgemeinbefinden. Die Patienten bieten ein blasses, fahles Aussehen dar, klagen über starke Schmerzen an der Injektionsstelle; Pulsfrequenz und Temperatur erheblich gesteigert (bis 39°). Der Urin zeigt tiefbraunrote Farbe und sedimentiert sehr stark. Im Sediment stets Nierenelemente in grösserer oder geringerer Menge nachweisbar. Nach einiger Zeit hört die Hämoglobinausscheidung auf und es erfolgt völlige Genesung. Spritzte Wiener bei noch im Uterus befindlichen Föten subkutan Glycerin ein, so trat nicht nur bei diesen, sondern auch beim Mutter-

tiere Hämoglobinurie ein. Bei Kindern sah Schellenberg jedoch einmal auch tödlichen Ausgang und bei der Sektion fand sich Hämoglobininfarkt der Niere. Die Resorption des Glycerins soll nach dem genannten Autor von Gelenkhöhlen aus schneller erfolgen, als von Abscesswandungen aus. Natürlich sind alle diese Beobachtungen nicht ganz rein, weil das Jodoform ebenfalls ein Blutgift ist. Thatsache ist jedoch, dass Fälle, welche gleich viel Jodoform, aber in indifferentem Vehikel erhalten, so gut wie nie zu Hämoglobinurie führen. Genauere Versuche über das Verhalten des Glycerins zu den roten Blutkörperchen stammen erst aus neuerer Zeit und wurden z. B. von Gryns und von Hamburger ausgeführt. Nach ersterem besitzt das verdünnte Glycerin die Fähigkeit, in die intakten roten Blutkörperchen einzudringen und sie nach längerem Kontakt zu lösen. Eine wasserentziehende Wirkung kommt dabei nicht in Frage. Gerade deshalb tritt bei intravenöser Einspritzung des offizinellen (stets wasserhaltigen) Glycerins Hämolyse oft überhaupt nicht ein, denn das Glycerin geht dabei sehr rasch in den Harn über. Trägt man rote Blutkörperchen in unverdünntes Glycerin ein, so gehen diese durch Wasserentziehung zu Grunde. Wenn S. 666 angeführt wurde, dass ein Kind innerlich 300 g wasserhaltiges Glycerin vertrug, ohne Hämoglobinurie zu bekommen, so erklärt sich dies dadurch, dass ein Teil des Giftes unresorbiert entleert und der andere proportional der Resorption im Darm durch die Nieren ausgeschieden wurde.

Lit. Ausser den schon S. 667 angeführten Arbeiten kommen noch die folgenden in Betracht. Afanassiew, Verh. des Kongresses für inn. Med. 1883 (Glycerinnephritis). — Wiener, Arch. f. Gynäkol. Bd. **23**, 1884, H. 2. — Diez, Z. f. physiol. Ch. Bd. **11**, 1887, p. 472 (quantit. Glycerinbestimmung). — Friedr. Kraus, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 212. — Leop. Schellenberg, D. Arch. f. kl. Chir. Bd. **49**, 1895, H. 2. — N. M. Josephus Jitta, Experimentelle Hämoglobinurie und Hämoglobinämie. Diss. Amsterdam 1895, Holländisch; Malys Jbt. Bd. **15**, p. 474. — Gryns, Pflüg. Arch. Bd. **63**, 1896, p. 86. — H. J. Hamburger, Osmotischer Druck u. Ionenlehre Bd. **1** (Wiesbaden 1902), p. 169.

2. Eins der kompliziertesten Derivate des Glycerins ist das Lecithin oder richtiger die **Gruppe der Lecithine,** deren allgemeine Formel nach Willstätter & Lüdecke durch folgendes Schema wiedergegeben wird:

$$\begin{array}{l} CH_2O\ .\ \text{Phosphorsäure}\ .\ \text{Cholin} \\ | \\ CH\ .\ O\ .\ \text{Fettsäure} \\ | \\ CH_2O\ .\ \text{Fettsäure.} \end{array}$$

Da mindestens drei verschiedene Fettsäuren in Frage kommen und zwei derselben gleichzeitig eintreten können, ist eine ganze Anzahl von Lecithinen möglich. Alle diese haben mit den gewöhnlichen Neutralfetten Aehnlichkeit und sind daher beim Erwärmen im stande, Blutkörperchen zu lösen. Bei gewöhnlicher Temperatur wirken sie an sich nur sehr schwach hämolytisch, erhöhen aber, wie wir S. 478 besprochen haben, die hämolytische Kraft mancher anderen Substanzen, bezw. sie ermöglichen die Hämolyse diesen erst.

Lit. Willstätter & Lüdecke, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 3753.

Als bisher noch ganz unbesprochene Substanzen möchte ich die folgenden anschliessen.

3. **Seifen im engeren Sinne,** d. h. die möglichst neutralen Natriumsalze der Palmitin-, Stearin- und Oelsäure, in Wasser gelöst oder wenigstens in physiol. Kochsalzlösung suspendiert, geben, mit Blutserum versetzt, wie Röhrig unter Ludwig schon 1874 gezeigt hat, einen Niederschlag von Kalkseifen, dessen Entstehung durch Kochsalz auch in nur 0,9%iger Konzentration beschleunigt wird. Normalerweise sind im Blute nur 0,12 % Seifen enthalten. Spritzt man solche in etwas grösserer Menge ein, so tritt vorübergehende Erniedrigung des Blutdruckes und Abschwächung der Herzthätigkeit ein. Setzt man verdünnte Seifenlösung sehr vorsichtig zu defibriniertem Blute, so werden die Blutkörperchen missgestaltet, hämolysiert und das Stroma agglutiniert. Durchströmt man das Froschherz blutfrei mit Seifenlösung, so steht es rasch still; quergestreifte durchströmte Muskeln stellen ihre Thätigkeit ein; parenchymatöse Organe zeigen degenerative Veränderungen ihrer Zellen. Warmblüter sterben bei intravenöser Einspritzung relativ kleiner Seifendosen durch primären Herzstillstand, während subkutan weit grössere Dosen und innerlich noch viel grössere vertragen werden. Der Darmkanal reagiert auf den Reiz, welchen Seife auf ihn ausübt, oft mit Brechdurchfall, namentlich falls die Seife, wie es gewöhnlich zu sein pflegt, freies Alkali enthält. Neuerdings werden gut neutralisierte Seifen, namentlich ölsaures Natrium (Eunatrol) als Lösungsmittel von Cholesterinsteinen der Gallenwege (Blum, Cipriani, Clemm) empfohlen und sollen leidlich vertragen werden. Bei der Resorption des Eunatrols wird offenbar ein grosser Teil zu Triolein regeneriert, sonst würde seine Verträglichkeit in Grammdosen nicht zu verstehen sein. Der ebenfalls empfohlenen, subkutanen Einspritzung möchte ich dagegen nicht das Wort reden. Versuche über die Wirkung der Seifen nach intraabdomineller Einführung bei grossen Hunden hat Botazzi angestellt. Er glaubt mittels derselben nachgewiesen zu haben, dass sich aus dem eingeführten ölsauren Natrium durch Dissociation freies Natriumhydroxyd bildet, was in Uebereinstimmung mit früheren Angaben von Krafft, Stern und Winslow stehen würde. Die Toxicität der Seifenlösungen beruhe lediglich auf dieser Bildung von Natronlauge. Munk hat diese Behauptung durch vergleichende Einspritzungen von sehr verdünnter Natronlauge und von entsprechend konzentrierten Seifenlösungen nachgeprüft und gefunden, dass Seifenlösungen, intravenös eingeführt, viel giftiger sind als die ihnen entsprechenden Natriumhydroxydlösungen. Dass Seifenlösungen bei Einspritzung in eine Mesenterialvene besser vertragen werden als bei Einspritzung in eine Ohrvene, ist leicht verständlich, da das Mesenterialblut zunächst zur Leber gelangt, wo die Seife abgefangen und z. T. in Neutralfett umgewandelt wird. Die Funktion, sehr kleine Mengen von Fettseifen in Neutralfette zu regenerieren, müssen wir vermutlich jeder lebensfähigen Zelle zuschreiben, wie wir ihr umgekehrt auch die Fähigkeit zuschreiben müssen, Fette zu ihrem Lebensbedarf völlig zu verbrennen. Diabetiker und Hungermenschen verbrennen sie allerdings oft nur bis zu β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure (vergl. darüber S. 106). — Auf die Wirkung der Harzseifen werden wir unten beim Lärchenschwamm eingehen.

Lit. Kobert & Rassmann, Schm. Jb. Bd. **189**, 1881, p. 3; vergl. auch Dorpater Arb. Bd. **4**, 1890, p. 65. — Imman. Munk, Med. Cbl. 1889, p. 513;

B. kl. W. 1889, Nr. 9, p. 180. — Knotte, Ueber die Wirk. der Seifen. Diss. Würzburg 1890. — Fr. Bottazzi, Lo Sperimentale 53, 1899, Heft 2. — Imman. Munk, Phys. Cbl. Bd. 13, 1900, p. 657 u. Arch. An. u. Phys. Jg. 1890, Suppl. p. 116.

4. Eine weitere Gruppe von wasserlöslichen Substanzen, welche sich Fetten gegenüber ähnlich wie Seifen verhalten, daher extra corpus hämolytisch wirken und bei intravenöser Einspritzung das Bild der furchtbarsten Blutkörperchenauflösung liefern, fasst man unter dem Namen **Solvine** zusammen. Es sind Salze der Fettsäuresulfosäuren. Das bekannteste ist das Ricinusölsolvin oder Polysolve von Müller-Jacobs, welches als das Natrium- und Ammoniumsalz der Ricinusölsulfosäure $C_{17}H_{32}<^{O.SO_2.OH}_{CO.OH}$ anzusehen ist. Es wird in unreinem Zustande in grossen Mengen zum Beizen in der Türkischrotfärberei gebraucht und in reinem auch als Vehikel für äussere und innere Arzneimittel angepriesen. Ich halte dasselbe nach meinen und meines Schülers Kiwull Untersuchungen für eine nicht ungefährliche Substanz. Bei subkutaner Einspritzung macht es Eiterung ohne Bakterien und innerlich wirkt es wenigstens bei grossen Dosen reizend. Wie weit es resorbiert wird, ist nicht genau untersucht. — Ein im Handel befindliches aus Thymian hergestelltes Keuchhustenmittel wird leider auch als Solvin bezeichnet; es darf mit unserem Solvin nicht verwechselt werden.

Lit. Kobert, Ther. Monhfte. Jg. 1, 1887, p. 465. — E. Kiwull, Dorp. Arb. Bd. 3, 1889, p. 1. — P. Juillard, Bullet. de la soc. chém. [3 sér.] 6, 1891, p. 638. — P. Lochtini, Dinglers polyt. Journ. Bd. 275, 1890, p. 594. — Arth. Wilson, Journ. Soc. of Dyers and Col. 1891. — Just. Mullerus, Chem.-Ztg. 1893, p. 316 u. 374. — Pharm. Ztg. 1903, p. 525 (Solvin aus Thymian).

5. Gruppe der Gallensäuren.

Bei der Verdauung spielen die Gallensäuren bezw. deren Salze eine doppelte Rolle, einmal als Antiseptica und dann wieder als Unterstützungsmittel der Emulsionierung und Resorption der Fette. Im Reagenzglas lässt sich leicht zeigen, dass sie die Mischbarkeit von Fetten mit Wasser erhöhen. So wird es verständlich, dass die gallensauren Salze auch auf Blutkörperchen analog den Seifen und Solvinen hämolytisch wirken. Aber sie wirken nach den Untersuchungen meines Schülers Rywosch auch auf die verschiedensten anderen Zellarten unseres Körpers schädigend ein und ähneln dadurch den weiter unten zu besprechenden Saponinen. Für die praktische Medizin hat dies insofern eine Bedeutung, als bei jedem auf Verlegung des Gallenganges beruhenden Ikterus eine leichte Autintoxikation durch die menschlichen Gallensäuren eintritt. Dieselbe äussert sich in Hautjucken, Uebelkeit, Pulsverlangsamung und in schweren, als Icterus gravis bezeichneten Fällen selbst in Somnolenz. Die Pulsverlangsamung beruht zunächst auf Vagusreizung (Weintraud) und wird durch Atropin bei ikterischen Patienten, aber nicht bei Herzen am Williamsschen Apparate sofort beseitigt. Am isolierten Herzen lähmt taurocholsaures Natrium schliesslich den Herzmuskel. Das Bedenkliche des Ikterus wird dadurch nicht schlimmer, dass nach Stadelmann die im Blute zirkulierenden gallensauren

Salze stärker als alle überhaupt bekannten Mittel die Gallenabsonderung und wohl auch die Gallenbildung anregen und dadurch die Autintoxikation noch steigern. Bei der genuinen Form der akuten gelben Leberatrophie und bei der Phosphorvergiftung wirkt dies mit, um das tödliche Ende herbeizuführen. Anwesenheit von Kaliumsulfat, Natriumnitrat, Kochsalz, Jodkalium, Chlorkalium und kohlensaurem Kali erhöht nach Bernstein und Scharfenorth die Empfindlichkeit der roten Blutkörperchen für gallensaure Salze. Bei Einführung der gallensauren Salze in den Magendarmkanal wirken sie stark abführend und in grossen Dosen entzündungserregend. Eine Resorption derselben findet nach Winteler und anderen unbedingt statt. Fremdartige Gallensäuren werden dabei nicht umgewandelt, sondern unverändert durch die Galle wieder abgeschieden. Dass die verschiedenen Arten von Gallensäuren nicht identisch wirken, ist längst bekannt; taurocholsaures Natrium wirkt in jeder Beziehung stärker als cholsaures und dieses wieder stärker als glykocholsaures. Nach Feltz & Ritter wirken pro kg Hund 0,46 taurocholsaures und 0,64 glykocholsaures Natrium bei intravenöser Einspritzung sicher letal; Rywosch fand, dass diese Dosen um 50 % höher gegriffen werden müssen. Hämoglobinurie soll zwar nach Dusch, Kühne und Leyden dabei meist eintreten; nach Rywosch und nach Jitta ist dies jedoch fast nie der Fall. Dagegen ist Albuminurie und Zylindrurie nichts Seltenes. Die Gefässe überlebender Organe werden beim Durchströmen mit gallensauren Salzen erweitert. Die Gerinnbarkeit des Blutes wird durch kleine Dosen unserer Salze erhöht, durch grössere aber völlig aufgehoben (Samson-Himmelstjerna, Nauck, Rywosch). Leukocyten, Flimmerzellen, Spermazellen, Muskelzellen etc. sterben in Lösungen gallensaurer Salze rasch ab. Der Darmkanal weist bei allen Tieren nach jeder Art der Vergiftung durch unsere Salze entzündliche Rötung auf. Taurin, Glykokoll und Cholesterin sind relativ ungiftig; Glykokoll kann zu Oxalurie führen. Die Gallenfarbstoffe sind sehr teure Substanzen und daher wenig untersucht. Am meisten geprüft wurde das sogen. Bilirubin, welches jedoch nach Orndorff & Teeple ebenfalls noch ein Gemisch mindestens zweier Säuren ist. Das Gemisch der Natriumsalze dieser beiden Farbstoffsäuren besitzt bei Einspritzung an normalen Tieren trotz der gegenteiligen Behauptung von Bouchard und de Bruin nach Rywosch, Kunkel und nach Plästerer nur geringe Giftwirkungen (leichte Lähmungen).

Lit. Hünefeld, Der Chemismus in der tierischen Organisation. Leipzig 1840. — Th. v. Dusch, Unters. u. Exp. als Beitrag zur Pathogenese des Ikterus u. der ak. gelben Atrophie der Leber. Habilitationsschrift. Leipzig 1854. — Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten Bd. 1, 1858, p. 122. — Traube, B. kl. W. 1864, Nr. 9 u. 15. — Kühne, Arch. An. u. Phys. Jg. 1859, p. 235. — Röhrig, Ueber den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit. Diss. Würzburg 1863. — Ranke, Arch. An. u. Phys. Jg. 1864, p. 340 (Muskellähmung durch Gallensäuren). — Leyden, Beiträge zur Pathologie des Ikterus. Berlin 1866. — Schack, Ueber die Wirk. der Galle auf das Herz. Diss. Giessen 1869. — Kleinpetter, Du pouls dans l'ictère simple. Thèse de Nancy 1874 (taurochols. Natr. nach Vagusreizung). — Koloman Müller, Arch. exp. P. Bd. 1, 1873, p. 213 (Cholesterin soll sehr giftig sein). — Feltz & Ritter, Journ. de l'anat. et de la physiol. 1874, 1875, 1876. — Wickham-Legg, Proceed. of the Royal Soc. 1876, Nr. 169 (ikterische Pulsverlangsamung). — Vito Blay, Exp. Unters. über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Diss. Erlangen 1877. — M. Schü-

lein, Ueber die Einw. der gallens. Salze auf den Verdauungskanal von Hunden. Diss. München 1877. — Löwit, Prager Z. f. Heilk. 1881, p. 459 (Wirk. der gallens. Salze). — J. Bernstein & Scharfenorth, Tagebl. d. Magdeburger Naturforscher-vers. 1884. — Mackay, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 269 (nach Unterbindung des Choledochus beim Kan. machen die ins Blut übertretenden Gallensäuren Hämoglobinurie). — Karl Milrad, ebenda Bd. **20**, 1886, p. 221 (Wirk. des chols. Natr. auf die Muskelerregbarkeit). — Minkowski & Naunyn, ebenda Bd. **21**, 1886, p. 1 (Ikterus durch Polycholie u. die Vorgänge in der Leber dabei). — J. Latschenberger, Z. f. Veterinärkunde Bd. **1**, 1886, p. 47 (Ikterus der Pferde). — C. Schotten, Z. f. physiol. Ch. Bd. **10**, 1886, p. 175 (Chemisches über Gallensäuren des Menschen). — F. Mylius, Chem. Ber. Jg. **19**, 1886, p. 369 u. 2000 (Chemisches über Cholsäure). — Derselbe, ebenda Jg. **20**, 1887, p. 683 u. Z. f. physiol. Ch. Bd. **11**, 1887, p. 306 (über das blaue Jodderivat der Cholsäure). — Derselbe, ebenda Bd. **11**, 1887, p. 492 (die Pettenkofersche Reaktion beruht auf Furfurol). — Werner, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 35 (Wirk. der gallensauren Salze auf die Niere). — Dav. Rywosch, Dorp. Arb. Bd. **2**, 1888, p. 102. — Plästerer, Ueber die Wirk. des Bilirubins. Diss. Würzburg 1890. — R. v. Limbeck, Prager med. W. 1890, Nr. 28—29 (die Resistenz der Blutkörperchen ist bei Ikterus erhöht). De Bruin, Fortschr. der Med. 1891, p. 11. — Dav. Rywosch, Ueber die giftige Wirkung der Gallensäuren und der Gallenfarbstoffe. Diss. Dorpat 1891. — E. Stadelmann, Der Ikterus u. seine versch. Formen (Stuttgart 1891), p. 264. — Louis Winteler, Exp. Beitr. zur Frage des Kreislaufs der Galle. Diss. Dorpat 1892. — Dietrich Gerhardt, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 1 (nach Gallengangsunterbindung nekrotische Leberherde; mit Tafel). — Weintraud, ebenda Bd. **34**, 1894, p. 37. — Fr. v. Reusz, ebenda Bd. **41**, 1898, p. 19 (Wirk. der Gallenstauung auf den Glykogengehalt der Leber). — A. Bickel, Exp. Unters. über die Pathogenese der Cholämie. Wiesbaden 1900. — Ferranini, Inn. Cbl. 1903, Nr. 32, p. 769 (Gallenfarbstoffsäuren). — W. Nic. Clemm, Die Gallensteinkrankheit, ihre Häufigkeit, ihre Entstehung, Verhütung u. Heilung durch innere Behandlung. Berlin 1903. — H. P. T. Orum, Skand. Arch. f. Phys. Bd. **16**, 1904, p. 273 (Säuren der Menschengalle). — Tok. Kimura, D. Arch. f. kl. M. Bd. **79**, 1904, p. 274 (menschliche Blasengalle). — Tengström, Z. f. physiol. Ch. Bd. **41**, 1904, p. 210 (Taurocholsäure lässt sich aussalzen). — Peskind, Americ. Journ. of Physiol. **12**, 1904, p. 184. — W. R. Orndorff & J. E. Teeple, Americ. Chem. Journ. **33**, 1905, p. 215.

6. Gruppe der Saponinsubstanzen.

Die hierher gehörigen Substanzen besitzen mehrere gemeinsame physikalische, chemische und physiologische Eigenschaften. In physikalischer Hinsicht ist bemerkenswert, dass sie in wässriger Lösung stark schäumen. Diese Aehnlichkeit mit der Seife hat ihnen den Namen Saponine, d. h. Seifenstoffe eingetragen. Sie eignen sich daher auch, um Emulsionsbildung zu unterstützen; sie dialysieren sehr unvollkommen; sie lassen sich z. T. sehr leicht aussalzen.

Chemisches. Von ihren uns hier interessierenden chemischen Eigenschaften ist zu erwähnen, dass es stickstofffreie Glykoside sind, welche mittels Aether sich nicht ausschütteln lassen, wohl aber mittels Isobutylalkohol aus stark gesalzten Lösungen. Die meisten reagieren neutral; eine kleinere Anzahl reagiert schwach sauer und nur ein einziger uneigentlicher Saponinstoff, das Solanin, reagiert, da er Stickstoff enthält und eine Base vorstellt, schwach alkalisch. Die neutralen Saponine und die neutralen Alkalisalze der sauren Saponine sind zumeist in Wasser und in heissem wasserhaltigem Alkohol gut löslich, in kaltem wasserhaltigem Alkohol aber schwer löslich und in absolutem Alkohol und Alkoholäther unlöslich. In konzentrierter wässriger Lösung

bilden sie bei reichlichem Zusatz von Aetzbaryt einen Niederschlag von Barytsaponin. Bleiessig schlägt aus wässriger Lösung alle Saponine, Bleizucker nur die sauren nieder. So gelang es mir, die beiden Gruppen voneinander zu trennen. In die Gruppe der sauren Saponinsubstanzen gehören die von mir gefundene Quillajasäure der Quillajarinde, die von meinen Schülern Jos. Atlass und F. Kestner aus der nördlichen und südlichen Senegawurzel abgeschiedene, chemisch noch nicht weiter untersuchte Polygalasäure, die von Schneegans nach meiner Methode aus der Grindelia robusta abgeschiedene Grindeliasaponinsäure, die von Boorsma nach meiner Methode aus dem Samen des chinesischen Thees abgeschiedene Theesaponinsäure und die von demselben Autor aus dem Assamthee gewonnene Assamsäure sowie die von meinem Schüler W. Frieboes aus der Guajakrinde und den Guajakblättern dargestellten zwei Guajaksaponinsäuren. Das Melanthin des Schwarzkümmels möchte ich in Melanthinsäure umbenennen, da es saure Eigenschaften hat. Auch das Sapotin der Achrassamen hat saure Eigenschaften. In die zweite Untergruppe, d. h. in die der neutral reagierenden Saponine gehört die Mehrzahl unserer Substanzen. Ich begnüge mich, die den oben genannter Säuren entsprechenden zu nennen. Neben der Quillajasäure enthält die Quillajarinde das neutrale, von mir entdeckte und von meinem Schüler Pachorukow untersuchte Quillajasapotoxin, welches mit dem von Kruskal dargestellten Sapotoxin der levantischen Seifenwurzel, mit dem Sapindussapotoxin Kruskals und dem Agrostemmasapotoxin desselben Autors nicht verwechselt werden darf. Neben der Polygalasäure enthält die Senegawurzel das neutrale Senegin und die Grindelia das neutrale Grindeliasaponin. Die Theesamen enthalten neben der Theesaponinsäure ein neutrales Theesaponin und der Assamthee neben Assaminsäure das neutrale Assamin. Neben Guajaksaponinsäuren fand Frieboes in Guajakrinde und -blättern neutrale Guajaksaponine. Von Saponindrogen, welche mehrere neutrale Saponinsubstanzen nebeneinander enthalten, kenne ich nur eine, die Sarsaparillwurzel. Mein Schüler v. Schultz hat drei daraus gewonnene neutrale Substanzen einer chemischen und pharmakologischen Vorprüfung unterzogen, die er als Parillin, Sarsasaponin und Smilasaponin bezeichnet. Das Parillin weicht insofern vom typischen Verhalten der Saponinstoffe ab, als es erstens gut krystallisiert, und als es zweitens in kaltem Wasser fast unlöslich, dafür aber in starkem Alkohol besser löslich ist als in verdünntem. Auch das Sarsasaponin ist krystallinisch. Da es in Wasser löslich ist, liess sich sein Verhalten im Dialysator studieren. Wie bei seiner krystallinischen Natur nicht anders zu erwarten ist, dialysiert es relativ leicht im Gegensatz zu den meisten anderen Saponinsubstanzen. — Von Farbreaktionen, welche vielen Saponinsubstanzen eigen sind, nenne ich zwei. Beim längeren Stehen an der Luft (oder vorsichtigem Erwärmen mit konz. oder fast konz. Schwefelsäure erfolgt, wie Rosoll fand, eine charakteristische Rotfärbung. Mit alkoholischer Schwefelsäure und einem Tropfen verd. Eisenchlorid erfolgt, wie ich fand, eine Grünblaufärbung. Beide Reaktionen sind zum mikroskopischen Nachweis unserer Substanzen in

Pflanzenschnitten brauchbar. Ein drittes Reagens, welches von Mecke für Morphin, Kodeïn, Narkotin und Narceïn angegeben ist, passt sehr gut auch für eine Reihe von Saponinsubstanzen, z. B. für Cereïnsäure, welche, wie ich fand, damit kirschrot wird, und für Guajaksaponinsäure, welche damit nach Frieboes prachtvoll violett wird. Das Reagens besteht aus einer Lösung von seleniger Säure in konz. Schwefelsäure. Es ist auch zu pharmakognostischen Schnittreaktionen brauchbar. Eine vierte Reaktion, welche ich schon 1885 fand, und die fast alle damals käuflichen Saponine sowie die von mir dargestellte Quillajasäure gaben, ist auf meine Veranlassung von P. Hoffmann weiter untersucht worden. Sie besteht in einer intensiven Rotfärbung bei Zusatz und eventuellem Erwärmen mit Millons Reagens oder noch besser mit der Nasseschen Modifikation dieses Reagens, d. h. einer Lösung von essigsaurem Quecksilberoxyd, der vor dem Gebrauche ein Tropfen Kaliumnitritlösung zugesetzt wird. Sie ist für die polizeiliche Chemie zum Nachweis von Quillajapräparaten in Genussmitteln und Fettemulsionen von grossem Wert, da sie ungemein empfindlich ist, kommt aber der intakten, ganz reinen Quillajasäure nach Hoffmann und dem Sapotoxin nicht zu, sondern einer Substanz, welche einerseits in der Quillajarinde präformiert enthalten ist und daher auch in unreinen Quillajapräparaten nie fehlt, und welche andererseits bei der Zersetzung der Quillajasaponine durch trockene Hitze entsteht und dem Reaktionsprodukt durch Ausäthern entzogen werden kann. Ebenso kann man sie der unreinen Quillajasäure durch Auskochen mit Aether entziehen. Die Zusammensetzung der meisten Saponinsubstanzen zeigt, dass sie annähernd zu Reihen gehören, welche durch die von A. Flückiger aufgestellte Formel $C_{10}H_{2n-10}O_{18}$ oder durch die von mir aufgestellte Formel $C_nH_{2n-8}O_{10}$ ausgedrückt werden. Wenn die Werte zu diesen Formeln nicht genau stimmen, so kann dies bei nicht krystallisierenden Substanzen nicht wundernehmen. In die Flückigersche Reihe passen die von diesem Autor gewonnenen Zahlen für zwei Parilline $C_{40}H_{70}O_{18}$ und $C_{48}H_{86}O_{18}$, sowie die in meinem Institute von Kruskal gefundenen Werte für Chamaelirin $C_{36}H_{62}O_{18}$ und die von P. Hoffmann für Quillajasäure $C_{33}H_{56}O_{18}$. In meine Reihe passen mehr Glieder als in die Flückigersche, und zwar sind es von den verschiedensten Autoren analysierte Saponine. Sie finden sich bei Frieboes zusammengestellt, der der Reihe selbst zwei neue Glieder hinzugefügt hat, so dass jetzt die Formeln $C_{15}H_{22}O_{10}$, $C_{16}H_{24}O_{10}$, $C_{17}H_{26}O_{10}$, $C_{18}H_{28}O_{10}$, $C_{19}H_{30}O_{10}$, $C_{20}H_{32}O_{10}$, $C_{21}H_{34}O_{10}$, $C_{22}H_{36}O_{10}$, $C_{24}H_{40}O_{10}$, $C_{26}H_{44}O_{10}$ und $C_{29}H_{50}O_{10}$ durch Annäherungsanalysen von z. T. recht verschiedenen Pflanzen entstammenden Saponinsubstanzen wenn nicht erhärtet, so doch wahrscheinlich gemacht worden sind. Die Stoffe von der Formel $C_{17}H_{26}O_{10}$ habe ich als Sapotoxine bezeichnet. Selbst diese sind trotz gleicher prozentischer Zusammensetzung wohl schwerlich identisch, wenigstens nicht die von mir selbst geprüften. Ich unterscheide sie daher durch die unterscheidenden Bezeichnungen Quillaja-Sapotoxin, Sapindus-Sapotoxin, Saponaria-alba-Sapotoxin und Bassia-Sapotoxin (aus Bassia latifolia Roseb. s. Illipe latifolia Engl.). Auch die von meinem Schüler Kimura analysierte Ipecacuanhasäure passt zu dieser Formel, unterscheidet sich aber in ihren Eigenschaften von

den Saponinsubstanzen wesentlich. — Alle Saponinsubstanzen erleiden beim Erhitzen ihrer Lösungen mit verdünnten Mineralsäuren eine Spaltung in zwei oder mehrere Zuckerarten, sowie in einen ungiftigen, in kaltem Wasser unlöslichen Stoff, Sapogenin genannt. P. Hoffmann hat sich mit dieser Spaltung kürzlich näher beschäftigt. Die Sapogenine sind ebenfalls nicht durchweg identisch. Sie sind als Säuren anzusehen, färben Kongorot blau und bilden wasserlösliche Alkalisalze, die z. T. krystallisieren. Für das Sapogenin der Quillajasäure stellt Hoffmann die Formel $C_{12}H_{18}O_4$ oder $C_{18}H_{27}O_6$ auf. L. Rosenthaler kommt für das Sapogenin des Entadasaponins zu der Formel $C_{30}H_{50}O_5$. Auf die Saponinformeln älterer Autoren will ich hier nicht eingehen. Der erste, welcher ein Alkalisalz eines Sapogenins in Krystallen erhielt, war Rochleder. Er nannte den aus der Saponinsäure der Caincawurzel dargestellten Stoff Caincetinkalium. Nach seiner Methode arbeitend, erhielt Hoffmann auch das Quillajasäure-Sapogeninkalium in Krystallen. Unter den neben Sapogenin bei der Quillajasäurespaltung entstehenden Zuckerarten konnte Hoffmann Galaktose sowie einen rechtsdrehenden, nicht vergärbaren Zucker nachweisen. Auch Rosenthaler fand bei der Spaltung des Entadasaponins Galaktose. Neben Hexosen können auch Pentosen bei der Spaltung auftreten (Furfurolreaktion).

Botanisches. Es ist eine der grössten botanischen Merkwürdigkeiten, dass unsere Substanzen, über deren pflanzenphysiologische Bedeutung die Wissenschaft bisher so gut wie nichts auszusagen vermag, so ungemein verbreitet sind, dass Frieboes ohne Mühe 46 saponinproduzierende Familien aufzählen konnte. Unterdessen ist die Zahl sogar auf über 50 gestiegen. Die Zahl der saponinhaltigen mono- und dikotylen Pflanzenarten beträgt über 200. Sie erstrecken sich über alle Erdzonen. Was die Pflanzenteile anlangt, welche Saponine enthalten, so nenne ich Wurzeln (Senega, Saponaria, Chamaelirium), Knollen (Cyclamen), Rinden (Quillaja, Guajacum), Früchte (Sapindus), Samen (Aesculus, Thea, Entada, Agrostemma), Stengel (Dulcamara), Blätter (Guajacum). Es scheint also kaum einen Teil des Pflanzenorganismus zu geben, in welchem unsere Glykoside nicht vorkommen könnten. Damit ist aber natürlich nicht etwa gesagt, dass die Saponine auch in allen Teilen gebildet werden könnten. Es scheint am wahrscheinlichsten, dass sie in den Blättern gebildet und in anderen Organen nur abgelagert werden.

Die Mengen, in welchen unsere Stoffe in Rinden, Wurzeln etc. abgelagert werden können, sind recht bedeutend. So fand beispielsweise E. Laves in den Samen der Rosskastanie bis 13 % des zu den Saponinen gehörigen Aphrodäscins. Einige quantitative Bestimmungen, welche ich für mehrere Saponindrogen ausführen liess, möge man bei Kruskal einsehen. Eine Uebersicht über die wichtigsten Saponinpflanzen, nach Familien geordnet, bietet die Tabelle der folgenden Seite. Von den in derselben aufgezählten Familien enthält namentlich die der Sapindaceae sehr viele saponinhaltige Arten. Die grosse Familie der Caryophyllaceae, zu welcher die Silenacea, Alsinaceae und Paronychiaceae gehören, scheint in allen Unterfamilien Saponinpflanzen zu enthalten.

Familie	Saponinhaltige Pflanzen
Dioscoreaceae . . .	Dioscorea Tokoro Makino.
Colchicaceae . .	Chamaelirium luteum.
Liliaceae	Muscari comosum; Paris quadrifolia; Smilax officinalis; Yucca angustifolia; Trillium erectum.
Alsinaceae . . .	Arenaria serpyllifolia.
Silenaceae . . .	Agrostemma Githago; Dianthus Carthusianorum; Gypsophila paniculata; Gypsophila Struthium; Saponaria officinalis; Saponaria vaccaria; Silene nutans; Lychnis Flos Cuculi.
Paronychiaceae .	Herniaria glabra.
Chenopodiaceae .	Chenopodium mexicanum.
Ranunculaceae .	Nigella sativa; Ficaria ranunculoides.
Rosaceae	Quillaja Saponaria; Rubus villosus; Spiraea filipendula.
Mimoseae . . .	Albizzia anthelminthica; Acacia vera; Entada scandens; Mimosa saponaria.
Papilionaceae . .	Dolichos speciosus.
Zygophyllaceae .	Balanites Roxburghii; Guajacum officinale.
Polygalaceae . .	Polygala amara, Pol. Boykinii, Pol. Senega, Pol. venenosa.
Hippocastanaceae	Aesculus Hippocastanum, Aesc. Pavia.
Sapindaceae . .	Sapindus Saponaria; Serjana piscatoria.
Theaceae	Camellia oleifera; Thea chinensis, Thea assamica.
Cacteae	Cereus gummosus.
Araliaceae . . .	Aralia spinosa; Panax fruticosum, P. Ginseng; Heptapleurum ellipticum.
Primulaceae . .	Anagallis arvensis, Anag. coerulea; Cyclamen europaeum.
Polemoniaceae .	Collomia grandiflora.
Sapotaceae . . .	Achras Sapota; Bassia latifolia; Illipe latifolia; Palaquium borneense; Payena Leeri; Lucuma glycyphloeum.
Oleaceae	Chionanthus virginica.
Verbenaceae . .	Durante Plumieri.
Solanaceae . . .	Solanum Dulcamara.
Scrophulariaceae.	Digitalis purpurea, Dig. lutea, Dig. grandiflora; Leptandra virginica; Verbascum sinuatum.
Rubiaceae . . .	Chiococca brachiata; Cephalanthus occidentalis; Randia dumetorum.
Compositae . . .	Grindelia robusta, Gr. squarrosa; Mutisia viciaefolia.

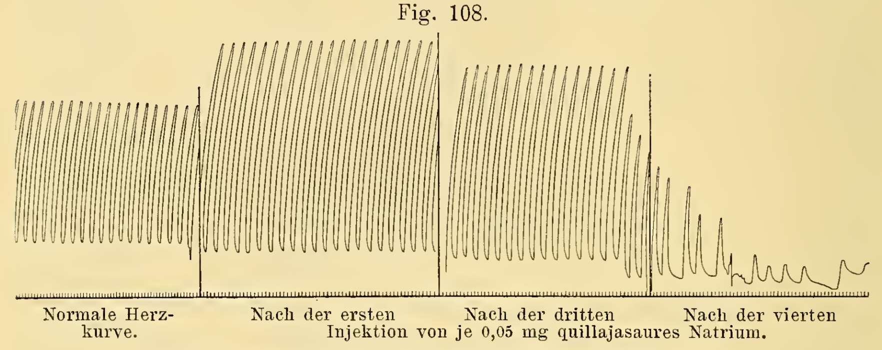
Auf einige der hier erwähnten Pflanzen wird weiter unten noch eingegangen werden.

Wirk. Fast alle Saponinsubstanzen sind bei direktem Eintritt ins Blut giftig, einige sogar in erheblichem Grade. Bei innerlicher Darreichung in verdünnter Form können sie von ganz normalen Menschen und Tieren zeitweise zum Teil in grösseren Mengen vertragen werden. Eine einfache Beziehung der Giftigkeit zu der Stellung in den oben besprochenen Reihen existiert nicht, indem beispielsweise das unterste und das oberste Glied meiner Reihe, d. h. das vorher erwähnte Rosskastaniensaponin ($C_{16}H_{24}O_{10}$) und die Melanthinsäure des Schwarzkümmels ($C_{29}H_{50}O_{10}$) sich mir beide bei geeigneter Applikation als giftig erwiesen, während die Guajaksaponinsäure $C_{21}H_{34}O_{10}$ nur sehr schwach wirkt und das neutrale Guajaksaponin $C_{22}H_{36}O_{10}$ von Frieboes bei jeder Art der Beibringung als fast ungiftig erkannt wurde. Das den giftigen Saponinsubstanzen Gemeinsame ist eine protoplasmareizende und in grösseren Dosen protoplasmaabtötende Wirkung. Als solche Protoplasmagifte

erweisen sie sich nach verschiedener Richtung hin. In die Nase in Staubform gebracht, erregen sie Niesen und profuse Absonderung, so dass die Quillajarinde bei stockender Nasensekretion und als Schnupftabakzusatz bei Stirnkopfschmerz und Schnupfen ohne Sekretion therapeutisch verwendet worden ist. Aufs Auge gebracht machen sie Thränenfluss, Rötung, Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Bindehaut; bei noch grösseren Dosen entsteht Conjunktivitis, Keratitis, Ulceration der Hornhaut und Leukombildung. Dieses Wirkungsbild erinnert an das des Jequirityinfuses. Im Rachen machen sie beim Trinken, ja selbst schon beim Gurgeln Kratzen, Räuspern und in der Mundhöhle, namentlich falls diese trocken und anämisch ist, Hyperämie des Zahnfleisches und Speichelfluss. Nach der Resorption reizen sie auch andere Drüsen, teils reflektorisch, teils direkt. Darauf stützen sich vier verschiedene Indikationen der therapeutischen Anwendung unserer Mittel, nämlich als reizender Zahnpulverzusatz, als antisyphilitischer Thee, als Diuretikum und als Expektorans. Von antisyphilitischen Theearten, welche relativ leicht resorbierbare Saponinpflanzen neben viel warmem Wasser enthalten, nenne ich solche aus Radix Sassaparillae, Cortex Guajaci, Radix Saponariae albae und rubrae. Diese Theearten sollen die Absonderung der Speicheldrüsen, Schweissdrüsen und der Niere anregen. Einzelne saponinhaltige Theearten haben nur die Spezialindikation, diuretisch zu wirken, und werden daher bei Wassersucht, Blasenkatarrh und Steinleiden gebraucht. Hierher gehört die Spergularia media Presl., welche Gimeno gegen Blasenkatarrh von neuem empfohlen hat, hierher die von den Maltesern gegen Harngries eingeführte Spergularia rubra Presl., hierher auch Herniaria glabra L. und hirsuta L., deren deutscher Name Harnkraut lautet und dadurch die Wirkung andeutet. Eine weitere Sekretion, welche man durch Saponinstoffe, aber wohl nur reflektorisch, anregen kann, ist die der oberen Respirationswege. Hierher gehört das in England beliebte Volksmittel Flores Verbasci, hierher die Radix Senegae und die von mir als deren billiges in Form von Gurgelungen verwendbares Ersatzmittel eingeführte Quillajarinde. Im Darmkanal wirken die Saponinsubstanzen anregend auf die Peristaltik und die Sekretion. So sind Erbrechen und Durchfall zwei unbequeme, aber keineswegs seltene Nebenwirkungen der Senega. Auf Darmparasiten und namentlich auf die durch keine undurchdringliche Membran geschützten Cestoden wirken die Saponinsubstanzen als Protoplasmagifte krankmachend und abtreibend und werden dadurch zu Bandwurmmitteln. Die Albizzia anthelminthica hat davon ihren Speziesnamen erhalten. Unter die Haut gespritzt machen unsere Stoffe bei Warmblütern sogen. sterile Eiterung, werden aber von hier aus nur unvollkommen und sehr langsam resorbiert. Beim Menschen veranlassen solche Einspritzungen, wie Fr. Keppler an sich selbst ausprobiert hat, furchtbare Schmerzen und schweren Kollaps. An Fröschen sieht man nach Einspritzen grosser Dosen in ein Hinterbein Anästhesie und motorische Paralyse eintreten. Beides beruht auf direkter lokaler Abtötung der peripheren sensiblen und motorischen Nerven sowie auch der Muskeln, falls in diese direkt eingespritzt worden ist. Daraufhin die Saponine als lokale Anaesthetica für Men-

schen zu empfehlen, wie man leider gethan hat, ist natürlich ganz unzulässig. Die Frösche hüpfen nach einer solchen Einspritzung noch stundenlang umher, schleppen dabei das vergiftete Bein wie tot nach sich. Dies war die einzige früher zum Nachweis von Saponinsubstanzen vorhandene Methode. Ich habe sie durch eine andere Nachweismethode

Fig. 108.

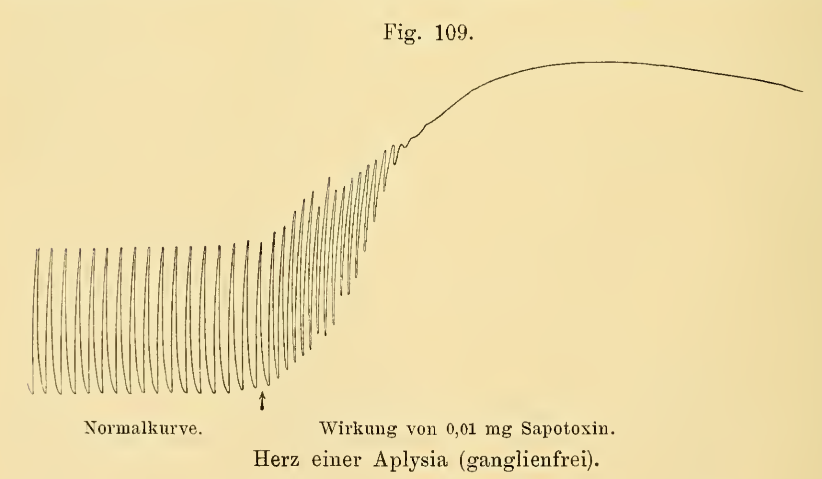


Normale Herzkurve. Nach der ersten Nach der dritten Nach der vierten Injektion von je 0,05 mg quillajasaures Natrium.

Sehr grosses Herz eines Zitterrochen (ganglienhaltig).

ersetzt, welche viel weniger Substanz erfordert. Wir werden dieselbe gleich kennen lernen. Wie aus dem vorigen schon vorausgesagt werden kann, sterben isolierte, einem eben getöteten Tiere entnommene Stückchen von Nerven und Muskeln, in saponinhaltige physiologische Kochsalzlösung eingelegt, rasch ab und verändern dabei ihre mikroskopische Struktur. Danach wird es leicht verständlich, dass auch das überlebende Warmblüter- und Kaltblüterherz bei Speisung mit saponinhaltigen Nährlösungen abstirbt und starr wird. Dem Absterben kann ein Stadium der Reizung vorhergehen. Fig. 108 und 109 zeigen beispielsweise die Wirkung auf das isolierte überlebende Herz des Zitterrochen und der Aplysia. Flimmerzellen stellen in Saponinlösungen ihre Thätigkeit ein. Isolierte Zellen der Leber, der Nieren, des Gehirns und Rückenmarkes werden rasch bis zur

Fig. 109.



Normalkurve. Wirkung von 0,01 mg Sapotoxin.

Herz einer Aplysia (ganglienfrei).

Unkenntlichkeit umgewandelt. Alle diese Thatsachen beweisen, dass die aktiveren unter den Saponinen Protoplasmagifte sind.

Ist dies aber der Fall, so müssen sie natürlich auch auf die am bequemsten isolierbare Zellart des Wirbeltierkörpers, auf Blutkörperchen, einwirken. Thatsächlich erwies sich mir und meinen Schülern mit physiol. Kochsalzlösung 100fach verdünntes defibriniertes Blut (meist vom Rind) als das bequemste und feinste Reagens auf Saponinsubstanzen, indem dieses unter Einwirkung unserer Substanzen ohne Agglutination und ohne Methämoglobinbildung durch Hämolyse lackfarben wird. Ich verweise auf die S. 752 befindliche Tabelle. Je mehr wir das Blut von Serum befreiten, desto ausgesprochener wurde die hämolytische Wirkung der Saponinsubstanzen. Später haben E. Hédon und andere nachgewiesen, dass die Glieder der Gruppe der Saponinsubstanzen nur deshalb auf die isolierten Blutkörperchen stärker lösend wirken, weil das Serum einen Schutzkörper enthält. Dieser wird, wie Ransom fand, von dem im Serum vorhandenen Cholesterin gebildet. In Aether gelöstes Cholesterin wirkt bei längerem Digerieren mit Saponinsubstanzen auf diese unter Bildung von Cholesterinsaponin entgiftend. Die hämolytische Wirkung der Saponine kommt dadurch zu stande, dass diese Substanzen den roten Blutkörperchen das Lecithin entziehen, da es entsprechend den Cholesterinsaponinen auch Lecithinsaponine giebt. Während aber die ersteren ungiftig sind, sind die letzteren es nicht.

Auch weisse Blutkörperchen der Warmblüter und verschiedener Familien der Kaltblüter werden von Saponinsubstanzen, aber erst bei stärkerer Konzentration, aufgelöst. Die Intensität der Giftwirkung aufs ganze Tier ist der Intensität der Wirkung auf rote Blutkörperchen keineswegs proportional, weil die Intensität der Giftwirkung ja auch noch durch die Einwirkung auf viele andere Zellenarten, namentlich auf die des Herzens und Gehirns bedingt wird. So erklärt es sich auch, dass bei eben gerade noch tödlichen Dosen Blutveränderungen bei der Sektion nicht wahrgenommen zu werden brauchen, sowie dass der Tod wie bei den bakteriellen Toxinen erst nach einer Inkubation von 4—6 Tagen eintritt. Offenbar erfolgt die vernichtende Einwirkung unserer Substanzen auf die Ganglienzellen des Gehirns viel langsamer als die auf die Blutkörperchen, aber auch noch bei viel grösserer Verdünnung. So beträgt beispielsweise die tödliche Dose bei Einspritzung ins Blut für Quillajasapotoxin und Quillajasäure zwischen 0,5 und 1,0 mg pro kg Versuchstier, während die dieser Gewichtsmenge Körper entsprechende Blutkörperchenmenge durch 1 mg Sapotoxin oder Quillajasäure nur zum kleinen Teile zerstört wird. Wenn ich anfänglich geglaubt habe, dass durch die Blutwirkung fast alle Erscheinungen der Saponinvergiftungen erklärt werden können, so ist dies, wie ich jetzt weiss, zu weit gegangen; ich habe die nicht sofort ins Auge fallenden Einwirkungen auf andere lebenswichtige Zellenarten eben erst bei jahrelangem Studium richtig zu bewerten gelernt. — Eine letzte fast allen Saponinsubstanzen zukommende eigenartige Wirkung äussert sich in Betäubung und Abtötung von Fischen, selbst wenn das Wasser, in welchem sie leben, auch nur 1 : 200000 saponinhaltig ist. So wird es verständlich, dass die Anwendung von

Tabelle der auf Hämolyse geprüften Saponinsubstanzen.

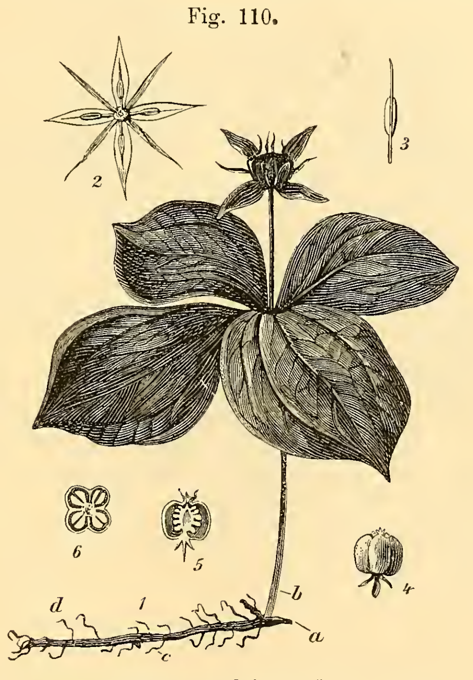
Nr.	Bezeichnung der Substanz	Völlige Hämolyse erfolgt noch bei	Wer stellte die Prüfung an?
1	Dioscin der Dioscorea Tok. Mak. . . .	1 : 400 000	Honda.
2	Sarasaponin der Sarsaparille	1 : 125 000	v. Schulz.
3	Parillin der Sarsaparille	1 : 100 100	v. Schulz.
4	Cyklamin des Alpenveilchens	1 : 100 000	Tufanow.
5	Digitonin des Fingerhuts	1 : 80 000	Kruskal.
6	Yuccasaponin der Palmenlilie	1 : 75 000	Kruskal.
7	Melanthin des Schwarzkümmels . . .	1 : 75 000	Kobert.
8	Palaquiumsaponin	1 : 75 000	Greshoff.
9	Smilasaponin, amorphes	1 : 50 000	v. Schulz.
10	Herniariasaponin	1 : 40 000	Kobert.
11	Payenasaponin	1 : 40 000	Greshoff.
12	Mimusopssaponin	1 : 40 000	Greshoff.
13	Dolichossaponin	1 : 40 000	Greshoff.
14	Barringtoniasaponin	1 : 35 000	Weil.
15	Smilacin, krystallinisches	1 : 30 000	Kruskal.
16	Levant. Seifenwurzelsapotoxin	1 : 20 000	Kruskal.
17	Acaciasaponin	1 : 20 000	Weil.
18	Balanitessaponin	1 : 18 000	Weil.
19	Illipesaponin	1 : 18 000	Weil.
20	Agrostemmasapotoxin	1 : 15 000	Kruskal.
21	Colubrinasaponin	1 : 15 000	Weil.
22	Sapindussapotoxin (S. Saponaria) . .	1 : 14 000	Kruskal.
23	Sapindussaponin (S. Mukorossi) . . .	1 : 13 000	Weil.
24	Sapindussaponin (S. Rarak)	1 : 13 000	Kobert.
25	Senegin	1 : 12 000	Atlas.
26	Rosskastaniensaponin (Aphrodäscin) . .	1 : 12 000	Weil, Kobert.
27	Quillajasapotoxin	1 : 10 000	Kobert.
28	Quillajasäure (als Na-Salz)	1 : 10 000	Hoffmann.
29	Saponinum purissimum Merck	1 : 10 000	Pachorukow.
30	Cereinsäure	1 : 10 000	Kobert.
31	Durantasaponin	1 : 10 000	Greshoff.
32	Entadasaponin	1 : 10 000	Greshoff.
33	Araliasaponin	1 : 10 000	Greshoff.
34	Theesamensaponin	1 : 10 000	Weil.
35	Assamtheesaponin	1 : 10 000	Kobert.
36	Solanin	1 : 8 300	Kobert.
37	Guajakblättersaponinsäure	1 : 5 000	Kobert.
38	Paphiopedilumsaponin	1 : 5 000	Greshoff.
39	Cosciniumsaponin (C. Blumeanum) . .	1 : 5 000	Greshoff.
40	Polysciassaponin	1 : 5 000	Greshoff.
41	Saporubrin der Sapon. rubra	1 : 4 000	v. Schulz.
42	Dioscoreasapotoxin	1 : 2 222	Honda.
43	Mezoneurumsaponin	1 : 1 000	Greshoff.
44	Tiliacorasaponin	1 : 1 000	Greshoff.
45	Diplochisiasaponin	1 : 1 000	Greshoff.
46	Chamaelirin	1 : 700	Kruskal.
47	Heptapleurum ellipticum	1 : 200	Greshoff.
48	Guajaksaponin, neutrales (aus Rinde) .	löst kaum	Frieboes.
49	Guajaksaponin, neutrales (aus Blättern)	löst kaum	Frieboes.
50	Trevesiasaponin	löst kaum	Greshoff.
51	Cosciniumsaponin (C. fenestratum) . .	löst kaum	Greshoff.
52	Eriasaponin	löst kaum	Greshoff.

Saponindrogen zum Fischfang bei vielen Naturvölkern alter und neuer Zeit üblich ist.

Nach dem bisher über die Wirkungen Mitgeteilten sind die Symptome leicht vorauszusagen, aber doch je nach der Droge verschieden. Einer näheren Besprechung kann ich nur die folgenden Pflanzen unterziehen.

1. Die Einbeere, **Paris quadrifolia L.**, ist eine uralte Zauber- und Heilpflanze Europas. Frucht und Wurzel sind am reichsten an Paridin und wurden unter dem Namen Solanum furiosum bei Wutkrankheit angewandt. Schroff und Heim haben dieser Pflanze je ein ganzes Buch gewidmet. Unsere Abb., Fig. 110, zeigt, warum sie quadrifolia heisst. Die Beere ist auch noch im Längs- und Querschnitt dargestellt. Nach Heim wirkt die Pflanze nicht aufs Blut. An sich selbst nahm Heim nach Verschlucken zweier Beeren Nausea, Kon-

Fig. 110.



Paris quadrifolia L.
1, a, c, d Rhizom mit Wurzelfasern, b Stengel der blühenden Pflanze, 2 Blüte von oben gesehen, 3 Staubblatt, 4, 5, 6 Frucht.

striktionsgefühl, Tenesmus rectalis et vesicalis, Ruhebedürfnis, Torpor der unteren Extremitäten, tumultuarischen Herzschlag, Abnahme der Sensibilität und Myosis wahr. Er wies ferner nach, dass der Saft für Crustaceen, Insekten und Fische giftig wirkt. Bei Hunden kommt es nach ihm zu spinalen Lähmungen. Nach Baillon enthalten nur die Blätter und das Rhizom, aber nicht die Beeren das Glykosid Paridin $C_{32}H_{56}O_{14}$, während Walz sein Glykosid $C_{38}H_{64}O_{18}$ Paristyphin nennt. Nach Baillon wird das Atemcentrum gelähmt, die Pupille aber wie durch Physostigmin verengt.

2. In der Rinde des chilenischen Seifenbaums, **Quillaja Saponaria Mol.**, welche als Panamarinde oder Waschholz in ungeheuren Mengen zum Zweck der Benutzung beim Waschen feinerer

Gegenstände (farbige Stoffe, Seidenzeug) zu uns kommt, finden sich zwei Saponinsubstanzen, Quillajasäure und Sapotoxin. Beide, namentlich aber das Sapotoxin, können als Prototype der Gruppe gelten und sind sehr wirksam. Selbst nur innerlich eingeführt, machen sie nach meinen und meines Schülers Pachorukow Untersuchungen Räuspern, Kratzen, Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Kollern, Durchfall, dann aber selbst nach recht grossen Dosen Erholung, falls im Darmkanal keine Geschwüre vorhanden sind. Unsere Fig. 111 zeigt einen Zweig mit Blüten und Frucht.

Fig. 111.



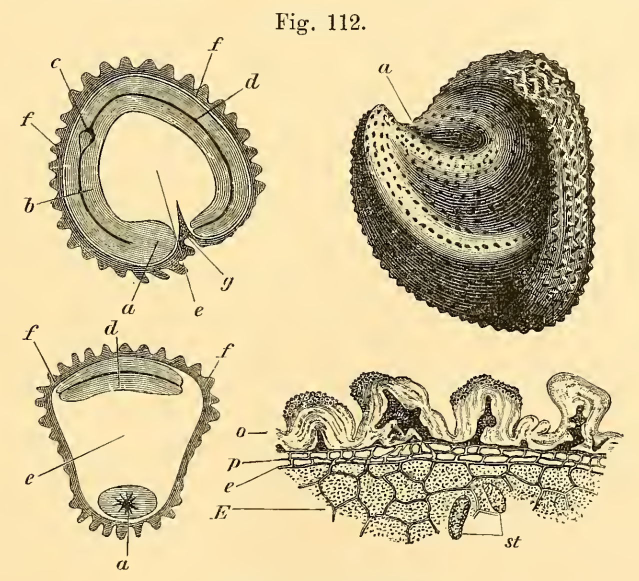
Quillaja Saponaria Mol. (nach Baillon).

3. Das in der roten Seifenwurzel, Radix Saponariae rubrae von **Saponaria officinalis L.,** enthaltene **Saporubin** wirkt nach meinem Schüler v. Schulz dem Sapotoxin analog, aber schwächer. Die Droge ist in manchen Ländern noch als Bestandteil des Holzthees offizinell, sowie als Volksmittel gebräuchlich; in der Haushaltung dient sie zum Fleckenreinigen. Die weisse Seifenwurzel hat nur historische Bedeutung. Ich verweise betreffs derselben auf Kruskal.

4. Das im Samen der Kornrade, **Agrostemma Githago L.,** enthaltene **Agrostemma-Sapotoxin** s. **Githagin** hat praktisch Bedeutung, weil alljährlich in allen Ländern Europas eine nicht unbeträchtliche Menge von Kornradesamen in den Mühlen entweder für sich gemahlen und als Viehfutter besonders verkauft oder, wie in Russland, mit dem Getreide zusammen vermahlen und für Menschen und Tiere verwendet wird. Mein Schüler Kruskal hat sich mit diesem Gift eingehend

beschäftigt. Unsere Abb., Fig. 112, zeigt rechts oben den ganzen Samen in vergrössertem Massstabe. Das Aussehen desselben ist ein so charakteristisches, dass ihn selbst der Mediziner schon aus einem kleinen Bruchstück muss erkennen können. a ist die Anhaftungsstelle desselben. Links oben ist der in der Krümmungsebene durchschnittene Same dargestellt. a Würzelchen des Embryo, b Stengelchen desselben, c Knöspchen (Plumula), d Keimblätter, e Sameneiweiss, f Samenschale, g Anhaftungsstelle des Samens. Die Kenntnis dieser Verhältnisse ist deshalb von Wert, weil das Gift nur im Embryo und den Kotyledonen sitzt, aber nicht im Sameneiweiss. Der weissgezeichnete Teil der Figur stellt also einen ungiftigen, sehr nahrhaften Kern vor, während das dunkel Schraffierte die unverdauliche Schale und das heller Schraffierte der giftige Embryo ist, dessen Gehalt an Agrostemma-Sapotoxin nach

Fig. 112.



Same der Kornrade.

Lebedeff 14,35% beträgt. Die dritte Figur, unten links, zeigt einen Durchschnitt des Samens senkrecht zur vorigen Schnittfläche, wobei das Würzelchen a und die Keimblätter d durchschnitten sind; f bedeutet auch hier die Samenschale und e den ungiftigen Kern. Die letzte Figur endlich, unten rechts, zeigt uns einen stark vergrösserten Querschnitt durch die Samenschale, in dem o die überaus charakteristischen, geweihartigen und daher für den Nachweis sehr wichtigen Oberhautzellen vorstellt. p ist Parenchym, e Epithel und st grössere Stärkekörner des Endosperm E, welche neben zahllosen kleinen durch Punkte angedeuteten vorhanden sind.

Die **Wirk.** des Agrostemma-Sapotoxins ist der des Quillaja-Sapotoxins analog, nur schwächer. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch nach den Untersuchungen von Kruskal insofern, als das Agr.-Sap. sowohl vom subkutanen Gewebe als vom Magendarmkanal aus wenn nicht immer, so doch häufig resorbiert wird und Vergiftungserschei-

nungen veranlasst, so dass Pferde, Kälber, Rinder, Ziegen, Hunde, Katzen, Kaninchen, Hühner, Tauben, Kanarienvögel und Ratten dadurch nicht nur bei subkutaner, sondern auch bei innerlicher Darreichung getötet werden können. Bei der Darreichung per os muss man allerdings bei Nagetieren und Wiederkäuern das gereinigte Agrostemma-Sapotoxin oder wenigstens glykosidreiche Extrakte der Samen verabfolgen. Bestehen von Darmkatarrh begünstigt auch hier das Zustandekommen der Verg. Das Schwein verhält sich zur Kornradenfütterung bei Innehalten kleiner Anfangsdosen ähnlich wie gegen die der Erdscheibenfütterung, nämlich refraktär. Es scheint hier Immunisierung einzutreten. Auch das von Fröhner hervorgehobene Immunsein der Schafe und Nagetiere ist kein primäres, sondern ein sekundäres, auf raschem Immunwerden beruhendes.

Sympt. Schlingbeschwerden, Speicheln, Erbrechen, Kolik, Durchfall, Mattigkeit, Betäubung, Krämpfe, Lähmung. Man sei also bei der Verfütterung von Kornradenmehl an Haustiere vorsichtig, indem man es zu Anfang immer nur anderen Futtermitteln in kleiner Menge zusetzt, oder indem man das Radenmehl vor dem Verfüttern entgiftet, d. h. entweder in eisernen Pfannen röstet (Lehmann) oder unter Brotteig mischt und diesen im Backofen scharf bäckt, bezw. röstet (Lebedeff). So erklärt es sich auch, dass an Menschen Vergiftungserscheinungen durch Kornradenmehl nur sehr spärlich beobachtet worden sind. Mit grosser Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit Sicherheit, führten Tardieu, Chevallier und Lassaigne 1852 den Tod einer Frau und ihres 17 Monate alten Kindes auf den Genuss stark radehaltigen Brotes zurück, da bei der Sektion im Magen und Darm grosse Mengen von Radenmehl sich vorfanden. Einen zweiten Fall von Verg. beobachtete Belland. In einem Dorfe erkrankten 5 Bewohner von 14—21 Jahren, nachdem sie reichlich radenhaltige Kost genossen hatten, unter Unbehagen, Kopfschmerz, Schwindel, Erbrechen, frequentem Puls, ja bei zweien trat sogar Koma ein. Wichtiger als diese Beobachtungen sind Selbstversuche von Lehmann & Mori, welche darthun, dass eine Brotportion, welche 3—5 g unentgiftetes Radenpulver enthält, schon genügend ist, um Uebelkeit, Aufstossen, Kopfschmerzen, Dyspepsie, unangenehmen Geschmack, Kratzen im Halse, belegte Zunge, Heiserkeit, Husten und vermehrte Schleimsekretion hervorzurufen. Die russische Regierung erlaubt Mehl und Brot für das Heer mit einem Zusatz von 0,5% Kornrade zu kaufen. Da der Soldat 1200 g Brot täglich bekommt, so erhält er damit 6 g Kornradenmehl, d. h. eine Menge, die ihn, soweit die Backofenhitze nicht entgiftend gewirkt hat, recht bald krank machen muss, falls er noch nicht immunisiert ist, und falls er nicht das Brot verkauft. Will man die Radensamen in eleganter Form nutzbar machen, so schrote man sie so, dass vom Mehlkern Schale und Embryo abgelöst wird. Der Mehlkern liefert direkt ein vorzüglich schmeckendes, sehr nahrhaftes weisses Mehl; Schale und Embryo röstet man, um sie sodann an das Vieh zu verfüttern. Diese Verwendungsform sichert wenigstens für den Menschen ein ganz ungiftiges Mehl, während die Entgiftung durch den Back- und den Röstprozess oft schon im Stich gelassen hat. So beschrieb noch kürzlich Weissmann eine Erkran-

kung von 6 Personen durch Genuss von Kornkaffee, welcher Kornradesamen enthielt, der mitgeröstet worden war. Es handelte sich um eine Mutter mit 5 Kindern. Die Erscheinungen bestanden in Delirien, Erbrechen, Leibweh, Tenesmus, Durchfall, Fieber. Das jüngste Kind starb. Ob bei Kühen durch Kornradenfutter Abort eintreten kann, ist nach Hagemann noch nicht sichergestellt. Die Milch wird bei solcher Fütterung ungeeignet zum Verbuttern.

Die **Sekt.** der an Kornraden unbeabsichtigt zu Grunde gegangenen Haustiere ergab stets Magendarmentzündung, oft auch Hyperämie des Gehirns und Rückenmarkes und Exsudate in den Höhlen des Centralnervensystems.

5. Das in der Erdscheibe, d. h. in der Knolle des Alpenveilchens, **Cyclamen europaeum L.**, enthaltene Cyclamin ist ebenso giftig als das Sapotoxin der Quillajarinde, wofern es ins Blut kommt. Abweichend von letzterem bewirkt es schon bei nicht letalen Dosen Hämoglobinurie und Thrombenbildung, so dass die Injektionen mit grosser Vorsicht ausgeführt werden müssen. Innerlich dient die Knolle den Schweinen (Saubrot) als gewürzartig wirkende Zukost. Der ins Wasser geworfene Brei der zerkleinerten Knolle wirkt auf Fische stark giftig. In Sizilien fängt man daher damit Fische. Auf die menschliche Haut wirkt der Saft der Knolle reizend. Das Cyclamin zerfällt nach Plzák bei hydrolytischer Spaltung nach der Formel:

$$\underset{\text{Cyclamin}}{C_{25}H_{42}O_{12}} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = \underset{\text{Cyclamiretin}}{C_{14}H_{22}O_2} + \underset{\text{Glukose}}{C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Pentose.}}{C_5H_{10}O_5}$$

Es liefert also neben dem mit dem Sapogenin von Rochleder wohl identischen Cyclamiretin gleiche Mengen je einer Hexose und einer Pentose. Auch andere Saponine scheinen neben Hexosen Pentosen zu liefern.

Nachw. Ich habe S. 744—747 bereits die wichtigsten chemischen Eigenschaften der Saponine besprochen. Zum Nachweis in Speisen, Schaumgetränken, Drogen etc. würden diese Gifte erst mit verdünntem heissem Alkohol aufzunehmen und daraus teils durch starkes Abkühlen, teils durch Zusatz von Alkoholäther abzuscheiden sein. Die Niederschläge werden in wenig Wasser gelöst und mit Ammonsulfat wieder ausgefällt. Die damit etwa nicht fallenden Saponine werden mittels Isobutylalkohols der wässerigen Lösung entzogen. Die in heissem absoluten Alkohol oder in Chloroform-Alkohol löslichen kann man durch dieses Lösungsmittel aus Mehl oder sonstigen Pulvern oft direkt extrahieren und fraktioniert reinigen, indem man die heiss filtrierte Lösung abkühlt, das sich dabei Abscheidende abtrennt und dann durch Aetherzusatz neue Fällungen hervorruft, die immer reinere Substanz liefern. Agrostemma-Sapotoxin z. B. lässt sich auf diese Weise in Mehl und Brot quantitativ nachweisen. Zur Trennung der Saponine von Gerbstoffen und Farbstoffen benutzt Weil Bleihydroxyd, welches die Saponine nicht fällt. Bei gleichzeitiger Anwesenheit eines sauren und eines neutralen Saponins bedient man sich, wie S. 745 besprochen wurde, des Bleizuckers und des Bleiessigs. Ueber die Barytmethode der Saponinabscheidung wurde S. 745 ebenfalls gesprochen. Sie scheint für alle Saponine ausführbar zu sein, mindert aber leicht deren Wirksamkeit. Die gereinigten Saponine zerkocht man mit verd. Mineralsäuren, wobei eine in saurem Wasser unlösliche Substanz, ein sogen. Sapogenin, und ein oder mehrere Zucker teils aus der Gruppe der Hexosen, teils aus der der Pentosen entstehen. Auch der physiol. Nachweis z. B. mit Blut ist leicht zu führen. Betreffs der Unterscheidung des ungiftigen Guajaksaponins z. B. von den Saponinen der Quillaja sei auf S. 746 verwiesen.

Lit. In den meisten hier folgenden Arbeiten findet sich weitere Lit. angegeben. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **23**, 1887, p. 233. — Dm. Pachorukow, Dorp. Arb. **1**, 1888, p. 1 (Sapotoxin). — Jos. Atlas, ebenda **1**, p. 57 (Senegin).

— F. Kestner, Sitz.-Ber. d. Dorpater Naturforscherges. Bd. **13**, p. 289 (Polygalasäure und Senegin). — Nik. Tufanow, Dorpater Arb. **1**, 1888, p. 100 (Cyclamin). — Nik. Kruskal, ebenda **6**, 1891 (Saponaria alba, Sapindus Saponaria, Chamaelirium luteum, Agrostemma Githago). — Wit. v. Schulz, ebenda **14**, 1896, p. 1 (Sassaparille, Saponaria rubra etc.). — W. Frieboes, Beiträge zur Kenntnis der Guajakpräparate. Rostocker Preisschrift. Stuttgart 1903 (mit 10 Abb. u. reichhaltiger Lit.). — P. Hoffmann, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 2722 (Quillajasäure). — R. Kobert, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen; für Naturforscher, Aerzte, Medizinalbeamte (mit 6 Fig.). Stuttgart 1904.

Flückiger, Arch. der Pharmazie 1877, p. 532. — Stütz, Liebigs Ann. Bd. **218**. 1883, p. 245. — v. Schroff, Historische Studien über Paris quadrifolia. Graz 1889. — K. B. Lehmann & Mori, Arch. f. Hyg. Bd. **9**, 1889, p. 257 (Kornrade). — Pharm. Ztg. 1890, Nr. 53, p. 411 (Quillaja im Kornbranntwein). — G. Michaud, Americ. Chem. Journal. **13**, 1891, p. 572 (Sapotin). — O. Hesse, Liebigs Annalen Bd. **261**, 1891, p. 373 (Saponinformel). — Schneegans. Journ. der Pharm. für Elsass-Lothr. 1891, Juni, p. 171 (Anagallis). — H. Kiliani, Arch. der Pharmazie Bd. **230**, 1892, H. 4 (Digitonin, mit Versuchen von Boehm). — J. Stein, Prager m. W. 1892, Nr. 12, p. 126 (Dulcamara). — M. F. Heim, Recherches méd. sur le genre Paris. Etude botanique, chimique, physiologique, suivi d'un essai sur les indications thérap. Thèse de Paris 1892. — Baillon, Pharm. Journ. and Trans. 1892, Nr. 1153, p. 83 (Paris quadrifolia). — D. P. Konowalow, Pharm. Ztschr. f. Russl. 1893, Nr. 35, p. 549 (Kornradennachw. im Mehl). — E. J. Lebedeff, ebenda 1894, p. 596 (Entgiftung der Kornrade). — M. P. Romburgh, Rec. des trav. chim. des Pays-Bas **13**. 1894, p. 421 (Salicylsäuremethylester in Polygala variabilis, Pol. oleifera, Pol. javana, Pol. Senega u. Pol. alba). — M. Greshoff, Beschrijving der giftige en bedwelmende planten bej de vischvang in gebruik. Monographia de plantis venenatis et sopientibus, quae ad pisces capiendos adhiberi solent. 2 Teile. Batavia 1893 und 1900 (Aufzählung von 325 fischbetäubenden Pflanzen). — E. Schaer, Arzneipflanzen als Fischgifte. Strassburg 1897 u. Pharm. Ztg. 1901, p. 788 (es gibt über 400 Fischfangpflanzen). — Plugge, Pharm. Ztg. 1900, Nr. 9, p. 80 (Saponine in Polygala venenosa, in Duranta, Ficus, Aralia, Heptapleurum, Paratropia u. Panax). — E. Hédon, Compt. rend. de la soc. de biol. 1900, p. 771 (das Blutserum enthält eine die Saponinhämolyse hindernde Substanz; auch Tyrosin, Asparagin, Glykokoll u. saure Salze wirken schützend). — Ransom, D. m. W. 1901, p. 194 (Cholesterin wirkt entgiftend). — Ludw. Weil, Beiträge zur Kenntnis der Saponinsubstanzen und ihrer Verbreitung. Diss. Strassburg 1901 (Theesaponinsäure u. Theesaponin $C_{18}H_{28}O_{10}$; Rosskastaniensaponin $C_{16}H_{24}O_{10}$, Sapindussaponin $C_{17}H_{26}O_{10}$ aus Sap. Mucorossi, Acaciasaponin $C_{20}H_{32}O_{10}$ aus Acacia concinna var. rugata, Bassiasaponin $C_{17}H_{26}O_{10}$ aus Illipe latifolia, Barringtoniasaponin $C_{18}H_{28}O_{10}$ etc.). — L. Rosenthaler, Phytochem. Unters. der Fischfangpflanze Verbascum sinuatum u. einiger anderen Scrophulariaceen. Diss. Strassburg 1901. — G. Meillère, Bull. de la soc. chim. 1901, p. 141 (Saponin der Quillaja smegmadermos). — P. Süss, Pharm. Ztg. 1902, p. 805 (in Lychnis flos cuculi ein Saponin, welches bei innerlicher Darreichung am Menschen hämorrhagische Nephritis macht). — Hideo Noguchi, University of Pensylvania Med. Bull. 1902, nov. (antihämolytische Wirk. von Blutserum gegen Saponin). — Medicus & H. Kober, Z. f. Unters. Nahr. **5**, 1902, p. 1077 (Kornradennachw.). — W. Lohmann, Z. f. öffentl. Ch. 1903, p. 320 (das Saponin von Sthamer soll innerlich ungiftig sein). — Plzák, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 1761 (Cyclamin). — L. Rosenthaler, Arch. der Pharmazie Bd. **241**, 1903, p. 614 (Entada scandens). — Derselbe, Ap. Ztg. 1903, Nr. 98 (veget. Seifenersatzmittel). — E. Laves, ebenda 1903, Nr. 4 (Kastaniensaponin). — J. Hansen, Landw. Jb. 1903, p. 899 (Kühe vertragen 40% Kornrade im Futter). — Weissmann, Ther. Mh. 1903, Nr. 2 (Kornradenverg.). — Ludw. Weil, Seifensieder-Ztg. 1904. Nr. 21, p. 415 (Saponine u. ihre Verwendung). — J. Honda, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 211 (in der Dioscorea Tokoro Makino 2 Saponine, Dioscin und Dioscorea-Sapotoxin). — Peskind, Americ. Journ. of Physiol. **12**, 1904, p. 184 (alle Hämolytica lösen Cholesterin und Lecithin). — G. Barger, Chem. News **90**, 1904, p. 183 (Saponarin ein sich durch Jod bläuendes Glykosid des Seifenkrautes). — T. Sollmann, Americ. Journ. of Physiol. **12**, 1904, p. 99 (Wirk. von Saponin auf Eizellen etc.). — Th. Madsen & H. Noguchi, Bullet. de l'Ac. des sc. de Danemark 1904, p. 457 (Saponincholesterine; sie sind leicht wieder zu zerlegen). — L. Rosenthaler, Arch. der Pharmazie Bd. **243**, 1905, p. 247 (Pentosenreaktionen der Saponine). — Derselbe, Ber. d. D. pharm. Ges. **15**, 1905, p. 178.

Anhang. An die Saponine in engerem Sinne reihen sich noch einige Substanzen, welche ihnen pharmakologisch teils mehr teils weniger nahestehen und daher hier mit besprochen werden müssen.

1. **Solanin** $C_{52}H_{93}NO_{18}$ ist ein alkaloidisches Glykosid, welches pharmakologisch in jeder Beziehung Saponincharakter hat. Bei hydrolytischer Spaltung liefert es, neben einem noch nicht genügend sicher gestellten Zucker, Galaktose, Rhamnose und Solanidin $C_{40}H_{61}O_2N$, welches auch noch Giftwirkungen besitzt. Solanin krystallisiert gut. Die Angaben älterer Autoren wie Zwenger & Kind, Hilger & Martin, Cazeneare & Breteau über die Zusammensetzung unserer 2 Substanzen müssen als widerlegt betrachtet werden, seit Wittmann die Formeln von Firbas bestätigt hat. Solanin ist in der Gattung Solanum sehr verbreitet. Es findet sich z. B. 1) im Nachtschatten, Solanum nigrum L., hier neben einem mydriatischen Alkaloide, 2) im Bittersüss, Solanum Dulcamara L., hier neben Dulcamarin, 3) in Solanum verbascifolium L., aus Westindien und Südamerika, 4) in Solanum mammosum L., aus Westindien, 5) in dem dem Nachtschatten ähnlichen mitteleuropäischen Solanum villosum Willd., 6) in Solanum aculeatissimum Jacq., aus Mexiko und Brasilien, 7) in Solanum sodomeum L. der Mittelmeerländer, wo allerdings eine andere Base das Vergiftungsbild zu beherrschen scheint, 8) in Solanum carolinense L. der nordamerikanischen Südstaaten, wo ebenfalls eine andere Base das Vergiftungsbild beherrscht, 9) in der Tomate, Solanum Lycopersicum L. s. Lycopersicum esculentum Mill., 10) im spanischen Pfeffer, Capsicum annuum L., 11) in der Kartoffel, Solanum tuberosum L., über die wir gleich noch reden werden, 12) in Scopolia orientalis Dun. s. Physoclaena orientalis Don., 13) in Scopolia atropoides Lk. s. Scopolia carniolica Jacq., in den beiden letzten neben Skopolamin. — Für uns in Deutschland hat das Vorkommen des Solanins namentlich in der Kartoffel Bedeutung. In dieser findet es sich nicht nur in den beerenartigen Früchten, die ja nicht gegessen werden, und in den höchstens als Viehfutter gelegentlich verwendeten chlorophyllfreien Trieben, welche im Keller entstehen, sondern auch dicht unter der Schale der Kartoffeln und endlich im Innern der Kartoffeln in den schwarzen Flecken, welche sich beim langen Liegen im Keller gelegentlich bilden. Nach Schmiedeberg & Meyer enthält 1 kg gesunder, gut ausgereifter, ungeschälter Kartoffeln 44 mg Solanin, 1 kg geschälter aber nur halb so viel, weil beim groben Schälen die Hauptmenge der Solaninschicht mit abgelöst wird. Neue nicht ganz ausgereifte Kartoffeln enthalten dagegen 5mal so viel als die ausgereiften. Die im Frühjahr getriebenen Kellerkeime sind stets auffallend reich an Solanin. Im Kochwasser geschälter Kartoffeln lässt sich meist Solanin nachweisen, in dem der ungeschälten nicht. Die schwarzen Stellen der sehr alten Kartoffeln enthalten sehr reichlich das Gift (Schnell). Durch Genuss solcher Kartoffeln erkrankten vor einigen Jahren in Strassburg 673 Soldaten. Analoges ereignete sich in Lyon unter den Mannschaften eines dortigen Infanterieregimentes. In Würzburg erkrankten nach Dieudonné 150 Personen im August 1903 nach Genuss von Kartoffelsalat aus neuen mit Proteus vulgaris infizierten Kartoffeln. Obwohl genannter Autor die Beziehung

dieser Vergiftung zum Solanin ablehnt, möchte ich doch die umgekehrte Meinung aufrecht erhalten. Pfuhl beschreibt eine Erkrankung von 56 Soldaten durch normal aussehende Kartoffeln, deren Solaningehalt 6mal höher als in der Norm war. Rich. Weil gelang es, nachzuweisen, dass zwei der in den schwarzen Kartoffelflecken sich findenden Bakterien, nämlich das Bacterium solaniferum non colorabile und das Bacterium solaniferum colorabile, Solanin zu bilden im stande sind. Die Menge des Solanins, welche innerlich bei Menschen mit der Nahrung eingeführt werden muss, um ernstere Erkrankung herbeizuführen, wird auf 0,3—0,4 g berechnet. Diese Menge kann in schlecht gewordenen Kartoffeln, welche ein hungriger Soldat auf einmal verzehrt, wohl enthalten sein.

Sympt. Bei brechfähigen Tieren erfolgt nach innerlicher Darreichung von Solanin Erbrechen und bei grösseren Dosen Gastroenteritis. Letztere kommt auch nach intravenöser und subkutaner Injektion von Dosen, welche nicht zu rasch töten, zu stande. Nebenbei kann Hämoglobinurie eintreten. Das Nervensystem wird meist primär gelähmt; höchstens treten Erstickungskrämpfe als Reizerscheinung (bei Kaninchen sub finem) ein. Eine letale Verg. eines 3½jährigen Knaben durch Essen von Nachtschattenbeeren beschrieb Türk. Der Knabe bekam heftigen Durchfall, aber kein Erbrechen, sodann Fieber, auffallenderweise auch Krämpfe, dann Apathie, Schweissausbruch, Pulsbeschleunigung. Trotz Doverscher Pulver und entleerender Klystiere wurde die Atmung erst stürmisch, dann stertorös; unter tiefem Koma erfolgte der Tod. Bei der Massenverg. im 15. Armeekorps bestanden die Erscheinungen in Stirnkopfschmerz, starken kolikartigen Magen- und Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Abgeschlagenheit, leichter Benommenheit; in einzelnen Fällen wurden Gesicht und Lippen blau, der Puls beschleunigt, die Pupillen weit und die Temp. bis 39,5° gesteigert. Krämpfe fehlten. Bei seltenen Fällen kam es zu Ohnmachten und Kollaps. Bei der Massenvergiftung in Lyon führt Cortial ausserdem noch Schweisse, Lichtscheu, Ohrensausen und vereinzelt Krämpfe an. In einem durch Kartoffelbeeren zu stande gekommenen Vergiftungsfalle bei einem 14jährigen Mädchen erfolgte am 4. Tage unter Lungenödem der Tod (Morris). Die von Fröhner mit reinem salzsauren Solanin an Haustieren angestellten Versuche lassen dasselbe als weniger giftig erscheinen, als man denken sollte. So vertrug eine Kuh innerlich erst 3,50 g Sol. purum, dann 3,75 g Sol. hydrochl. und zuletzt binnen 1 Woche auch noch 3,5 g Solanidin, ohne zu erkranken. Schweine vertragen 2,0 g ohne Schaden, Pferde noch viel grössere Dosen. Ein Schaf erhielt mit der Nahrung erst 1,0 g Sol. purum, dann 1,0 g Sol. hydrochl. und zuletzt 1,0 g Solanidin ohne jeden Erfolg. Ein Hund von 9,5 kg vertrug 0,5 g Sol. hydrochl. subkutan ohne jede Spur von Vergiftungserscheinungen. 2 Kaninchen bekamen nach Dosen bis zu 0,25 g subkutan nur lokale Abszesse. Nach Aufnahme von Nachtschatten sah Ziegenbein bei 18 Enten Taumeln und Lähmungen eintreten. Das Bild der Verg. durch Fressen von Kartoffelkraut und von keimenden Kartoffeln kann nach Aussage der Veterinäre bei allen unseren grösseren Haustieren ein dreifaches sein. Bei der ersten nimmt man meist nur Betäubung und Lähmung

der Extremitäten wahr; in schweren Fällen ist auch die Darm- und die Kopfmuskulatur mit gelähmt. Der Zustand kann 3—8 Tage anhalten. Die Sektion kann negativ ausfallen. Die zweite Form der Verg. wird durch Vorherrschen gastrischer Reizerscheinungen charakterisiert, während Lähmungserscheinungen ganz fehlen können. Die dritte Form zeigt exanthematische Erkrankungssymptome, z. B. vesikuläres und grindiges Ekzem an den Beinen, um den After, am Euter, am Scrotum, am Halse. Auch das Maul kann in analoger Weise befallen sein.

Das Solanidin wirkt ähnlich wie Solanin, nur schwächer und reizt nicht lokal.

Sekt. Nach intravenöser Verg. bekam Perles Befunde, welche denen beim Quillajasapotoxin zum Verwechseln ähnlich sind. Bei den innerlich vergifteten Haustieren fehlte, wie schon gesagt wurde, manchmal jede Reizung, während in anderen Fällen deutliche Enteritis bestand. Die Niere kann nur Hämoglobincylinder enthalten, kann aber auch schwere parenchymatöse Nephritis aufweisen.

Nachw. Bei Einspritzung ins Blut erscheint ein Teil des Solanins unverändert im Harn. Nach innerlicher Darreichung ist die Resorption oft recht mangelhaft. Nach Dragendorff & v. Renteln wird im Darmkanal ein Teil des Glykosides bereits zerlegt und also erst als Solanidin resorbiert. Dieses letztere erscheint im Harn unverändert. Bei der Leichenfäulnis geht Solanin zunächst in Solanidin über; in faulen Kartoffeln schwindet aber auch letzteres rasch wieder. Verd. Mineralsäuren spalten ganz auffallend leicht aus Solanin Solanidin ab, was man beim gerichtlichen Nachw. oft unbeachtet gelassen hat; kalte konz. Salzsäure liefert das pharmakologisch ungenügend geprüfte Solanicin. In meinem Institute geschieht die Abscheidung des Solanins durch alkalisches Ausschütteln mittels Isobutylalkohol. In konzentrierten Alkohollösungen, sowie in Amylalkohol gelatiniert (auf Zusatz von NH_3) das Solanin, sowie auch das Solanidin. Bei dem Dragendorffschen Verfahren geht Solanin erst in die alkalische Amylalkoholausschüttelung mit dem Morphin zusammen über. Zur Trennung beider führt man durch mässig konz. ClH in Solanidin über, welches in Aether selbst bei saurer Reaktion leicht löslich ist, während das Morphin ungelöst zurückbleibt. Solanin und Solanidin werden von Selenschwefelsäure nach Braut schön rot gefärbt. Wotczal empfiehlt auch Vanadinschwefelsäure zum Nachweis. Die Reaktion mit gewöhnlicher Schwefelsäure (erst rot, dann braun) ist nicht sehr charakteristisch. Hellwig empfahl das Solanin mit 1% H_2SO_4 auf dem Objektträger vorsichtig einzudunsten, wobei vierseitige Säulen entstehen, die beim Erwärmen prachtvoll sich färben. Jorissen & Grosjean empfehlen zum Nachweis des Solanidins, dasselbe mit Eisessig einzudunsten, den Rückstand mit Eisenchlorid zu versetzen, nachdem er vorher mit ClH befeuchtet ist. Wird jetzt erwärmt, so tritt Violettfärbung ein. — Betreffs des quant. Nachw. in Kartoffeln sei auf die Angaben von G. Meyer verwiesen. — Sehr wertvolle Abb., welche den pharmakognostischen Nachw. von Solanum nigrum und Solanum Dulcamara betreffen, hat Mitlacher geliefert.

Lit. A. A. Malik, Henkes Ztschr. f. die Staatsarzneikunde, 15. Ergänzungsheft, Erlangen 1831, p. 185; Franks Magazin Bd. **13**, 1851, p. 321. — Fraas, Virch. Arch. Bd. **7**, 1854, p. 225. — C. D. Schroff, Lehrb. d. Pharmakologie (Wien 1856), p. 552. — J. Clarus, Journ. f. Pharmakodynamik Bd. **1**, 1857, p. 245. — Morris, Brit. med. Journ. 1859, p. 719. — Corn. Leydorf, Studien über den Einfluss des Solanins auf Tiere u. Menschen. Diss. Marburg 1863. — Husemann & Balmanya, Arch. exp. P. Bd. **4**, 1875, p. 309. — Braut, Ueber einige neue Alkaloidreaktionen. Diss. Rostock 1876. — Hilger & Martin, Annal. der Chem. Bd. **195**, 1879, p. 317 ($C_{42}H_{75}NO_{15}$ Solanin). — Carl v. Renteln, Beitr. z. forensischen Chemie des Solanins. Diss. Dorpat 1881. — G. Kassner, Arch. der Pharmazie Bd. **223**, 1885, p. 241 (Verg. von Menschen u. Kühen). — Berend, Z. f. wiss. Mikroskopie Bd. **5**, 1888, p. 19 (Nachw.). — Th. Weyl, Z. f.

Hyg. u. Inf. Bd. 7, 1889, p. 35. — Cortial, Arch. de Méd. et de Pharm. milit. 4, 1889, p. 3. — Firbas, Wiener Mh. f. Chem. 10, 1889, p. 541 (wichtige chem. Angaben). — Perles, Arch. exp. P. Bd. 26, 1890, p. 88 (mit Lit. u. Abb.). — A. Jorissen & L. Grosjean, Bull. de l'ac. de Belg. 19, 1890, p. 245 (Bestätigung der Hilgerschen Formel). — Wotczal, Pharm. Ztg. 1890, Nr. 28, p. 605 (Nachw. in 9 Species von Solanum u. 3 von Scopolia mit Selenschwefelsäure und Vanadinschwefelsäure). — G. A. Krauss, Americ. Journ. of Pharm. 1891, p. 601 (in der Wurzelrinde von Sol. carolinense Solanin u. ein anderes Alkaloid; Viehverg. dadurch häufig). — J. U. Lloyd, Americ. Journ. of Pharm. 66, 1894, p. 161 (in Sol. carolinense das solaninähnliche Alkaloid Solnin). — N. S. Klepzow, Journ. ochran. narod. sdrawija 5, 1895, p. 659 (in den Kartoffelkeimen bis 2 g Solanin pro kg; von den Kartoffeln enthalten erst 8 kg eine für den Menschen giftige Dose). — Gust. Meyer, Arch. exp. P. Bd. 36, 1895, p. 361. — O. Schmiedeberg, ebenda p. 373. — Schnell, Apoth.-Ztg. 1898, Nr. 89, p. 775 u. 1900, Nr. 16, p. 133. — E. Pfuhl, D. m. W. 1889, Nr. 46, p. 753. — Rich. Weil, Pharm. Ztg. 1900, Nr. 93, p. 901 (bakterielle Entstehung des Solanins). — P. Cazeneuve & P. Breteau, Compt. rend. 128, 1899, p. 887 ($C_{78}H_{42}NO_{10}$ Solanin). — E. Hédon, Compt. rend. de la soc. biol. 1900, p. 771 (Solanin wirkt auf serumfreie Blutkörperchen stärker lösend). — J. Pohl, Arch. internat. Pharmacod. 7, 1900, p. 1 u. 8, 1901, p. 437. — E. Hédon, ebenda 8, 1901, p. 381. — E. H. Bashford, ebenda 8, 1901, p. 101. — Türk, Allgem. med. Centralztg. 1901, Nr. 88. — A. Hilger & W. Merkens, Chem. Ber. 36, 1903, p. 3204 ($C_{39}H_{61}NO_2$ Solanidin; bei der Spaltung soll Crotonaldehyd entstehen). — S. Zeisel & J. Wittmann, ebenda 36, 1903, p. 3554 (Crotonaldehyd entsteht nicht, sondern 3 verschiedene Zuckerarten). — Dieudonné, M. m. W. 1903, p. 2282; Neue Therapie 1904, Nr. 1. — W. Mitlacher, Tox. u. for. wichtige Pflanzen u. veget. Drogen (Wien 1904), p. 158—161. — E. Harnack, Ueber die Verg. durch Speisekartoffeln. Halle 1904. — Votoček & Vondráček, Chem. Cbl. 1904, I, p. 462 (über die 3 bei der Spaltung entstehenden Zucker). — Albo, Ann. agron. 25, p. 621 (Solanin ist ein Reservestoff; es findet sich in allen Organen der betreffenden Pflanzen). — A. Lieben, Pharm. Ztg. 1905, Nr. 18 (Spaltungsprodukte des Solanins). — Joh. Wittmann, Wiener Mh. f. Chem. 24, 1905, p. 445 (Bestätigung der Formel von Firbas; Spaltungsprodukte). — Oddo & Colombano, Chem. Cbl. 1905, I, p. 1251 (das Solanin von Sol. sodomaeum soll die Formel haben $(C_{23}H_{39}O_8N)_2H_2O$.

2. **Solanein** ist ein neben Solanin in einzelnen oben (S. 759) genannten Pflanzen enthaltenes alkaloidisches Glykosid, welches zuerst Firbas vom Solanin zu unterscheiden lehrte. Es ist um $5\,H_2O$ ärmer als Solanin und bildet eine amorphe, hornartige Masse, welche bei hydrolytischer Spaltung in folgender Weise zerlegt wird:

$$\underset{\text{Solanein}}{C_{52}H_{83}NO_{13}} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O} = \underset{\text{Solanidin}}{C_{40}H_{61}NO_2} + \underset{\text{Zucker.}}{2C_6H_{12}O_6}$$

Die rote Reaktion mit Vanadinschwefelsäure, welche auch für Solanin gilt, tritt beim Solanein leichter und intensiver ein. In 85%igem heissen Alkohol löst sich Solanein leichter als Solanin. Die Wirkung beider Stoffe ist nach meinen Versuchen qualitativ und quantitativ eine sehr ähnliche.

Lit. Firbas, Wiener Mh. f. Chem. 10, 1889, p. 546 u. 552.

3. **Helleborein, Digitoxin, Digitalin** und einige weitere Stoffe der bei den Herzgiften zu besprechenden Digitalingruppe ähneln den Saponinsubstanzen insofern, als sie ebenfalls hämolytische Wirkung besitzen. Da jedoch bei diesen Stoffen die Hämolyse etwas ganz Untergeordnetes ist und in keiner Weise das Wirkungsbild beherrscht, möge es genügen, diese Stoffe hier kurz erwähnt zu haben. Auch das von Brieger & Krause untersuchte hämolytische Glykosid aus einer Acocanthera gehört wohl hierher.

Lit. Kobert, Beitr. z. Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904. — L. Brieger & M. Krause, Arch. intern. de Pharmacod. 12, 1904. p. 399.

7. Gruppe der hämolytischen Schwamm- und Flechtengifte.

1. Mit dem Namen **Phallin** habe ich seinerzeit ein Toxalbumin bezeichnet, welches sich aus Exemplaren von Amanita phalloides verschiedener Jahrgänge und verschiedener Länder darstellen liess und an Stärke der hämolytischen Wirkung die am stärksten wirkenden Saponinsubstanzen übertraf. Leider wechselt jedoch die Zusammensetzung und Wirkung dieses schon S. 616, 622 und 625 besprochenen gefährlichen Giftpilzes ungemein, so dass ich nach vieljähriger Prüfung desselben das Vorkommen von Phallin in demselben als nicht nur nicht häufig, sondern selten bezeichnen und meine gegenteilige frühere Angabe zurückziehen muss.

Lit. Siehe die Angaben auf S. 630.

2. Die auf S. 621 in Fig. 103 und 104 dargestellte, in allen Ländern Europas vorkommende Lorchel, Helvella esculenta Pers., ist, wie jetzt sichergestellt ist, in frischem Zustande giftig. Die Giftigkeit beruht auf der von R. Böhm in Gemeinschaft mit Külz dargestellten **Helvellasäure** $C_{12}H_{20}O_7$. Die Wirkungen der wässrigen Lorchelauszüge waren schon vorher von Eug. Bostroem, sowie von E. Ponfick studiert worden. Beide Autoren stimmen in ihren Angaben darin überein, dass die getrocknete Lorchel ungiftig ist, und dass der frischen durch heisses Wasser die giftige Säure entzogen werden kann, so dass das Dekokt hochgradig giftig wirkt, die ausgepressten Pilze nach der Abkochung aber gar nicht mehr. Das Ungiftigwerden beim Trocknen ist ein scharfer Unterschied gegenüber den Knollenblätterpilzen und Fliegenpilzen, deren Giftigkeit in getrocknetem Zustande jahrzehntelang sich unverändert hält. Die Wirkungen der Abkochung wurden von beiden Autoren an Hunden, die diese Suppe mit Behagen frassen, untersucht. Die Tiere erkrankten darnach ausnahmslos schwer, und die Wirk. bestand wie beim Phallin in Auflösung zahlloser Blutkörperchen und allen Folgeerscheinungen, welche an diese sich immer anzuschliessen pflegen, d. h. in Uebelkeit, Erbrechen, Hämoglobinurie, Ikterus, Nierenverstopfung, Urämie. Ponfick betont ausserdem das Auftreten von Methämoglobin, während in Bostroems Arbeit das Wort Methämoglobin überhaupt gar nicht vorkommt. Dafür erwähnt Bostroem das Auftreten von Hämoglobintröpfchen im Harn und verbreitet sich darüber sehr ausführlich, während Ponfick davon nichts berichtet. Beide Autoren stellen Angaben aus der Litteratur, Bostroem namentlich auch aus den baltischen Provinzen zusammen, welche beweisen, dass die Vergiftung durch diese Pilze keineswegs selten ist, und dass die dabei an Menschen auftretenden Symptome den am Tier beobachteten entsprechen. Wie beim Knollenblätterschwamm, so können auch bei der Lorchelvergiftung cerebrale Störungen vorkommen, bestehend in Mydriasis, Trismus, Delirien, Jaktation, Tetanus, Sopor und Koma. Auch Unregelmässigkeiten der Athmung, sowie Pulsbeschleunigung wurden beobachtet. In nicht wenigen Fällen erfolgte der Tod der Patienten. Ich habe in Dorpat alljährlich zur Lorchelzeit mir frische Exemplare vom Markte holen, ja selbst speziell für mich sammeln

lassen und habe deren frisch ausgepressten Saft untersucht. Nach diesen Untersuchungen muss ich behaupten, dass wie beim Knollenblätterschwamm die hämolytische Wirkung auch der Lorchel sehr variiert, indem manchmal schon der Saft einer Lorchel erheblich giftig wirkte, manchmal aber, namentlich bei Marktware, selbst der von vielen nur schwach giftig. Dies liegt zum Teil daran, dass schon ein 1—2tägiges Aufheben, was bei den zum Markte kommenden Landleuten doch wohl oft vorkommt, die Giftigkeit sehr abschwächt, sowie auch daran, dass die Menge des Giftes von Witterung, Standort und Alter des Pilzes abhängig zu sein scheint.

Ob die Helvellasäure noch in irgend einer anderen Pilzart, also namentlich in anderen Lorchelarten, vorkommt, ist meines Wissens nicht genügend untersucht. Systematische Versuche mit Helvellasäure resp. deren Natronsalz an Blut scheint ausser mir noch niemand gemacht zu haben.

Ther. Die Esten der Ostseeprovinzen essen trotz ihrer grossen Vorliebe für Pilze die Lorchel, welche sie verächtlich als Kuhzitze bezeichnen, nicht. Wir Deutschen essen sie wohl, aber entweder erst getrocknet oder frisch unter Preisgebung des den Wohlgeschmack repräsentierenden Dekokts. Eine antidotarische Behandlung der Verg. giebt es nicht; wir können nur wie beim Phallin den Magendarmkanal entleeren und Organismuswaschung machen; im übrigen müssen wir symptomatisch verfahren.

Die **Sekt.** ergiebt hochgradigen Ikterus der Haut, rötlichbraune Verfärbung der Skleren, aufgelöstes Hämoglobin in den Körperhöhlen, Schwellung der Niere und Anfüllung der Kanälchen mit Hämoglobin in Krystallform und Tröpfchenform. Die Milz ist mit Hämoglobin infarciert; auch das Knochenmark weist entsprechende Veränderungen auf.

Lit. E. Ponfick, Virch. Arch. Bd. 88, 1882, p. 445. — Eug. Bostroem, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **32**, 1886, p. 209 (mit Abb.). — R. Böhm & Külz, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 403. — v. Wettstein, Wiener kl. W. 1890, Nr. 15. — Studer, Demme & Berlinerblau, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1888, p. 612 (beim Faulen trockener Lorcheln bildet sich von neuem Gift, aber ein anderes).

3. Der Lärchenschwamm, Boletus Laricis s. Agaricus albus, von der modernen Botanik als Polyporus officinalis Fr. bezeichnet, wurde schon S. 624 erwähnt. Er enthält neben einem chemisch nicht genügend untersuchten abführenden Prinzipe, welche man als Laricininsäure bezeichnen kann, ein schweisswidriges, welches als Agaricin offizinell ist, richtiger aber als **Agaricinsäure** bezeichnet wird. Es ist eine Harzsäure, welche gut krystallisiert. Nach Noguchi wirkt sie als Natriumsalz auf die Blutkörperchen des Hundes, Kaninchens, der Ratte und der Klapperschlange hämolytisch. Irgend welche Beziehung zur therapeutischen Wirkung hat diese Hämolyse natürlich nicht.

Lit. Hid. Noguchi, Univ. of Pennsylvania Med. Bull. 1902 nov.

4. Die im isländischen Moos, Cetraria islandica Ach. neben dem sogen. Cetrarin (Protocetrarsäure) und den Kohlehydraten Lichenin und Isolichenin enthaltene **Lichesterinsäure**

$C_{19}H_{32}O_4$ wirkt als Alkalisalz, wie ich fand, ebenfalls hämolytisch. Nach Zopf findet sich diese Säure auch in dem nahe verwandten Platysma cucullatum. Die alkalischen Lösungen der Säure schäumen stark.

Lit. H. Sinnhold, Arch. der Pharmazie Bd. **236**, 1898, p. 504. — W. Zopf, Liebigs Annalen Bd. **306**, 1899, p. 282.

8. Gruppe der hämolytischen Farbstoffe.

Ich habe S. 659 bereits die photodynamische Wirkung gewisser fluoreszierender Farbstoffe erwähnt. Hier ist nachzutragen, dass vielen derselben auch eine stark hämolytische Wirkung zukommt. So löst **Eosin** unter Einfluss des Sonnenlichtes noch bei einer Verdünnung von 1 : 13 000 in 5%igem Kaninchenblut sämtliche roten Blutkörperchen auf, während im Dunkeln von solcher Wirkung gar nichts wahrnehmbar ist. In analoger Weise wirken nach Sacharoff & Sachs **Methylenazur, Jodeosin, Lauths Violett, Methylenblau, Safranin, Resazurin, Neutralrot** und **Fluorescein.** Eine zweite Gruppe von Farbstoffen wirkt auch im Dunkeln schon hämolytisch; Sonnenlicht steigert die Wirkung jedoch stark. Hierher gehört **Erythrosin, Phloxin, Methylenviolett, Tetraäthylsafrosanilin, Tetraäthylsafranin** und **Chinolinrot.** Wurde den Lösungen ein Sauerstofffänger wie Natriumsulfit zugefügt, so kam keine Hämolyse zu stande. Damit ist bewiesen, dass es sich wirklich um eine unter Einfluss des Lichtes zu stande kommende Aktivierung des Sauerstoffs handelt.

Lit. G. Sacharoff & H. Sachs, M. m. W. 1905, Nr. 7. — Pfeiffer, Chem. Cbl. 1905, I, p. 1421.

IV. Gifte, welche im Blute Methämoglobinbildung hervorrufen.

Ueber Methämoglobin (MetHb) habe ich schon in Bd. I, S. 97 gesprochen und S. 94 das wichtige Absorptionsband desselben im sichtbaren Teile des Spektrum, und zwar im Rot abgebildet. Durch Grabe, sowie durch Gamgee und durch Hiller ist festgestellt worden, dass auch im unsichtbaren Teile des Spektrums eine auswählende Absorption stattfindet, die auf photographischem Wege sichtbar gemacht werden kann. — Ich fand ferner, dass das MetHb mit einigen Substanzen Verbindungen eingeht, so z. B. mit Wasserstoffsuperoxyd. Diese Verbindung hat eine andere Farbe als MetHb, nämlich keine braune, sondern eine rote und hat auch nicht dasselbe Spektrum wie MetHb. Dass es sich thatsächlich um eine Verbindung handelt, also um H_2O_2-MetHb, wenn auch nur um eine lockere, kann leicht dadurch bewiesen werden, dass man erwärmt. Dabei wird das H_2O_2 ausgetrieben oder zersetzt und es entsteht wieder das gewöhnliche MetHb. Dass das sogen. Cyanmethämoglobin im Gegensatz dazu keine Verbindung des MetHb, sondern des Hb ist, und daher richtiger Cyanhämoglobin genannt wird, habe ich schon früher mitgeteilt. Bei der Zerlegung desselben

entsteht eben nicht MetHb, sondern Hb. Wenn ich es seinerzeit Cyanmethämoglobin nannte, so wurde ich zu dieser Benennung nur dadurch veranlasst, dass es sich ausserordentlich leicht aus MetHb und Blausäure, bezw. Cyangas bildet. — Zusatz von minimalen Mengen von kohlensauren oder freien Alkalien wandelt das MetHb unter Rotfärbung und unter Schwund des charakteristischen Absorptionsstreifens im Rot in alkalisches MetHb um, dessen Spektrum ich in Bd. I, S. 105 wiedergegeben habe. Diese Umwandlung spielt bei der Behandlung z. B. der Verg. durch chlorsaures Kalium eine lebensrettende Rolle, da das alkalische MetHb beim Durchgang durch die Leber in Hb umgewandelt und in der Lunge wieder zu O_2Hb wird. Die Bildung von gewöhnlichem und von alkalischem MetHb kann in den Blutkörperchen, also ohne Hämolyse erfolgen; allerdings tritt in praxi sehr häufig Hämolyse neben Bildung von MetHb ein. Als Gifte, welche ohne Hämolyse MetHb in den Blutkörperchen bilden können, nennt Hayem Kairin, Amylnitrit, Natriumnitrit, Pyrogallol, Hydroxylamin und andere. Die sehr zahlreichen Stoffe, welche MetHb im Körper des Menschen mit oder ohne Hämolyse hervorrufen, können nur an fleischfressenden Tieren, also namentlich am Hunde, experimentell mit Erfolg studiert werden, da bei den Pflanzenfressern die Bildung von braunem MetHb im intakten Blute z. B. nach chlorsaurem Kalium so gut wie nicht vorkommt. An 1—4%igen Lösungen solcher Blutarten tritt dagegen die sepiabraune Modifikation auf Zusatz fast aller hierher gehörigen Gifte prompt ein. Die Gründe für dieses verschiedene Verhalten der Pflanzen- und Fleischfresser liegen im Blutplasma; jedoch kann ich hier mich auf die Einzelheiten nicht einlassen. Auch beim Hunde und Menschen wirken einzelne Stoffe, welche im Reagenzglas Blutlösungen ausserordentlich rasch und stark in MetHb umwandeln, selbst bei Einspritzung direkt ins Blut nicht giftig. Hierher gehört namentlich das Ferricyankalium, d. h. das rote Blutlaugensalz. Dieses Gift besitzt nämlich, wie v. Mering fand, die Fähigkeit, MetHb zu bilden, nur dann, falls die Blutkörperchen vorher aufgelöst worden sind. — In der früheren Auflage dieses Buches habe ich in Uebereinstimmung mit der damals herrschenden Ansicht mich dahin ausgesprochen, dass sämtliche Säuren, ehe sie Hämatin aus dem Blute bilden, vorher das Hb und das O_2Hb in MetHb umwandeln. Nach Harnack bilden die verdünnten Säuren jedoch aus O_2Hb nicht MetHb, sondern Acidhämoglobin. Da dieses auch braun aussieht und auch ein ganz ähnliches Absorptionsspektrum hat wie das MetHb, ist es leicht begreiflich, dass beide früher für identisch gehalten worden sind. Toxikologisch gehören sie ohne Frage dicht nebeneinander und erfordern gleiche Behandlung. Darreichung von Mineralsäurelimonaden bei Patienten, welche an Verg. durch Kalium chloricum und analog wirkende Stoffe leiden, ist daher unter allen Umständen verwerflich, denn es setzt die durch die Hämolyse und Methämoglobinbildung schon so wie so gesunkene Alkalescenz des Blutes noch mehr herab und lässt neben der Bildung von MetHb auch noch die von Acidhämoglobin befürchten. Die starken Basen erzeugen, ehe sie alkalisches Hämatin aus dem Blute bilden, ebenfalls ein Zwischenprodukt, welches Alkalihämoglobin genannt werden mag und dem alkalischen MetHb nahe steht. Die neutralreagierenden Substanzen, welche MetHb bilden, kann man, rein theo-

retisch betrachtet, in vier Klassen einteilen, nämlich 1) in oxydierend wirkende, 2) in reduzierend wirkende, 3) in solche, welche starke Salzwirkung entfalten, 4) in solche, welche in keine der genannten Gruppen passen. Wir werden uns unten allerdings nicht streng an dieses Schema halten. Die MetHb bildende Salzwirkung kommt in der Kälte nur langsam und mangelhaft zu stande, bei Körpertemperatur aber leicht. Aus Gründen, auf die ich hier nicht näher eingehen kann, kommen Hüfner, Otto, v. Zeynek und Franz Müller zu der Auffassung, dass die früher von manchen Autoren vertretene und auch von mir geteilte Anschauung, wonach MetHb prozentisch gerade wie O_2Hb zusammengesetzt ist, genau genommen falsch ist. Wir müssen als Formel des MetHb vielmehr $(OH)_2Hb$ annehmen. Die alte Anschauung, dass es ebensoviel Sauerstoff wie O_2Hb enthält, dass dieser aber fester gebunden, d. h. für die Zellen des Organismus nicht disponibel ist, wird dadurch nicht geändert, sondern besteht nach wie vor zu recht. — Der Nachweis von MetHb im Blute unserer Patienten ist, falls die Umwandlung eine hochgradige ist, auch ohne Spektroskop möglich, denn es besteht hochgradige Cyanose und Dyspnöe. Entnimmt man jetzt durch einen Nadelstich einige Tröpfchen oder durch einen Aderlass eine grössere Menge von Blut, so erscheint dieses nicht rot, sondern braun und löst sich in Wasser sepiabraun. Versetzt man einige Tropfen dieser Lösung mit einem Tropfen Aqua Amygdalarum amararum, d. h. mit sehr verdünnter Blausäure, so wird das Gemisch sofort schön rot, denn es bildet sich rotes Cyanhämoglobin. Einige weitere Tropfen der Blutlösung versetzt man mit einem Tropfen Sodalösung, so bildet sich rot aussehendes alkalisches MetHb. Natürlich kann man diese Reaktionen, falls Methämoglobinurie besteht, auch mit dem kaffeesatzbraunen Harne leicht anstellen. Falls aber die MetHb-Bildung weniger als den vierten Teil des Blutfarbstoffes betrifft, ist der Nachw. selbst mit dem Spektroskop nicht leicht und nach Lépine sogar unmöglich. Die Unterscheidung des sauren Hämatins vom MetHb ist mit Hilfe der von mir angegebenen Blausäurereaktion sehr leicht möglich, denn Hämatin wird durch CNH-Zusatz nicht gerötet und nicht in seinem Spektrum beeinflusst. — Einspritzung von gelöstem MetHb unter die Haut oder ins Blut hat bei Hunden dieselben Folgen wie Einspritzung von gelöstem Hämoglobin. Ich verweise daher auf das S. 715 Gesagte. Falls der Harn sehr sauer ist, kann Hämoglobinurie sich scheinbar mit MetHb-Ausscheidung im Harn verbinden, ohne dass im Blute auch nur Spuren von MetHb vorhanden sind. Bei der Zerlegung von Blutfarbstoff in Blutextravasaten scheint die Stufe der MetHb-Bildung, wenn sie überhaupt eintritt, stets sehr rasch durchlaufen zu werden. Meines Wissens hat zuerst v. Maschka die Vermutung ausgesprochen, dass auch ohne Zufuhr von Giften durch Krankheitsprozesse im Organismus MetHb-Bildung hervorgerufen werden kann. Ich möchte glauben, dass dies z. B. beim Säurediabetes und zwar bei der als Bronzediabetes bezeichneten Unterform vorkommt. Weiter kennen wir zahlreiche Bakterien, welche in Reinkulturen O_2Hb in MetHb umwandeln; es ist daher nicht undenkbar, dass auch im lebenden Menschen durch Mikroben das O_2Hb unter Bildung von MetHb zerlegt wird. — In Blutflecken auf Wäsche etc. bildet sich beim Eintrocknen

stets aus ganz normalem O_2Hb langsam MetHb und zwar vom Rande her. Man darf daher aus in solchen Flecken gefundenem MetHb niemals schliessen, dass im Körper des betreffenden Menschen oder Tieres MetHb vorhanden ist. — Ich habe im vorstehenden noch nicht besprochen, wie viel Blut in MetHb übergegangen sein muss, ehe lediglich dadurch der Tod eintritt. Nach Dennig tritt dieser Fall ein, sobald 66% der Blutkörperchen nur noch MetHb enthalten.

Lit. R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Mit einer Tafel in Farbendruck, diesen Nachw. betreffend. Stuttgart 1891 (mit Lit.). — H. Grabe, Untersuchungen des Blutfarbstoffes auf sein Absorptionsvermögen für violette u. ultraviolette Strahlen. Diss. Dorpat 1892 (mit Tafel). — Arth. v. Vorkampff-Laue, Beitr. zur Kenntnis des MetHb u. seiner Derivate. Diss. Dorpat 1892. — v. Maschka, Prager m. W. 1893, Nr. 19. — P. Dittrich, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 280. — Arth. Gamgee, Z. f. Biol. Bd. **34**, 1897, p. 505. — Haldane, Journ. of Phys. **22**, 1898, p. 298 u. **25**, 1900, p. 295. — v. Zeynek, Arch. An. u. Phys. 1899, p. 460 u. 491. — E. Harnack, Z. f. physiol. Ch. Bd. **26**, 1899, p. 558. — Dennig, D. Arch. f. kl. M. Bd. **65**, 1900, H. 5. — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. **82**, 1902, p. 603. — Reinert Hiller, Die Absorptionsstreifen des Blutes und seiner Derivate im Ultraviolett. Diss. Rostock 1904 (mit 4 Tafeln). — Franz Müller, Pflüg. Arch. Bd. **103**, 1904, p. 541.

1. Chlorsaures Kalium.

Während die Chemie unter Kaliumchlorat das uns hier angehende chlorsaure Kalium $KClO_3$ versteht, wird in der Apothekensprache unter Kalium chloratum das Kaliumchlorid KCl verstanden. Dieselbe unheilvolle Namensähnlichkeit besteht zwischen dem Natriumchlorat der Chemie $NaClO_3$ und dem Natrium chloratum der Apotheke, d. h. dem Kochsalz. Erst wenn durch diese Namensähnlichkeit tödliche Vergiftungen vorgekommen sein werden, wird man sich zu einer Aenderung der Apothekenbezeichnungen entschliessen. Das chlorsaure Kalium spielt eine grosse Rolle in der uns hier beschäftigenden Gruppe der methämoglobinbildenden Gifte, denn bei seiner Wirkung wurde die Bildung von MetHb zuerst beobachtet und zwar leider recht häufig. Marchand, der Entdecker dieser Wirkung konnte bereits 36 Vergiftungen zusammenstellen, von denen nur 5 genasen. 1885 war die Zahl bereits auf 65 gestiegen. Das Mittel steht noch jetzt im Vordergrund des Interesses, da die Ansichten über dasselbe trotz eingehender Untersuchungen von Marchand, v. Mering, Stokvis, Cahn, Falck, v. Limbeck, Dittrich, Meltzer etc. noch immer auseinandergehen. Während die einen, zu denen ich selbst gehöre, das Mittel der Unberechenbarkeit seiner Wirkung wegen dem freien Verkaufe an das Publikum ganz entziehen und in der ärztlichen Verordnung recht selten machen möchten, wollen andere das für die Mundpraxis, Halspraxis, Blasenpraxis etc. unter Umständen nützliche Mittel auf keinen Fall zurückgestellt wissen.

Aet. Die grösste Zahl der Verg. kommt auf absichtliches Einnehmen gegen irgend welche Beschwerden. Ich selbst habe vor dem Auftreten Marchands das Mittel namentlich bei Angina oder Diphtheritis der Kinder, bei Blasenkatarrh, bei der Schmierkur mit grauer Salbe etc. sehr häufig verordnet (teils zum Gurgeln, teils zum Hinter-

schlucken), bin davon aber ganz abgekommen. Manchmal ist das Salz irrtümlich statt eines ungiftigeren genommen worden. In einzelnen Fällen diente es zu Selbstmordzwecken. Ausnahmsweise ist es auch zur Abtreibung der Leibesfrucht gegeben worden und hat dabei letal gewirkt. Auffallenderweise sind auch genau beobachtete Fälle vorhanden, wo lediglich Gurgeln vergiftend, ja tödlich wirkte (Wilke, Lenhartz, Marckwald, v. Schrötter). Gerade diese veranlassen mich, gegen den alltäglichen Gebrauch der 50% unseres Salzes enthaltenden Kali-chloricum-Zahnpaste von Unna & Beiersdorf Einspruch zu erheben.

Wirk. Das Mittel ist für Rinder, Pferde, Schafe etc. ungemein wenig giftig. Als Beleg führe ich folgende erstaunliche Angaben von Fröhner an. Eine kleine Kuh erhielt erst 50 g und 2 Tage später 100 g, ohne zu erkranken. Vom Pferde wurden Dosen von 30 g und 40 g ohne Reaktion vertragen. Ein Hammel blieb nach 25 g gesund; 50 g unterdrückten nur für 3 Tage seine Fresslust, ohne ihm sonst zu schaden. Auch das Kaninchen zeigt selbst nach erheblichen Dosen nur Salzwirkung, ohne dass das Blut auffallend zersetzt würde. Die Pflanzenfresser sind speziell für die methämoglobinbildende Wirkung des chlors. K. unempfindlich und vertragen überhaupt recht grosse Dosen ohne Störungen. Diese Unempfindlichkeit bezieht sich jedoch keineswegs auf Lösungen der dem Organismus dieser Tiere entnommenen roten Blutkörperchen oder gar auf Lösungen des in ihnen enthaltenen Hämoglobins. Bei Reagenzglasversuchen fand Falck die Blutkörperchen der Katze 11mal empfindlicher selbst als die des Hundes, während die Lösungen beider sich ziemlich gleich verhielten. Durch welche Einrichtungen des Organismus das Gift verhindert wird, in vita die Blutkörperchen einzelner Tierklassen krankhaft zu verändern, ist unbekannt. Von den fleischfressenden Tieren ist die Katze besonders empfindlich gegen das Gift, während der Hund zwar unempfindlicher als die Katze, aber doch viel empfindlicher als die Pflanzenfresser ist. Innerliche Dosen von 1 g pro kg Körpergewicht verträgt er noch gut. Bei 2 g pro kg, nüchtern verabfolgt, bekommt er Brechreiz und Durst, aber immer noch keine Blutveränderungen. Der Mensch ist unter Umständen weit empfindlicher als alle Tiere, während er andere Male erhebliche Dosen verträgt. Es ist natürlich von hohem Interesse zu wissen, welche Umstände diese erhöhte Empfindlichkeit bedingen. Bis jetzt sind folgende ermittelt: 1. Fieber, 2. Dyspnöe, 3. Herabsetzung der Vitalität der Blutkörperchen und der Alkaleszenz des Blutes (z. B. durch Phosphorsäurelimonade), 4. Herabsetzung der sekretorischen Funktion der Niere oder gar Nephritis, 5. Leersein des Magens. Während Künne tägliche Dosen von 8 g des Salzes nicht nur bei Erwachsenen, sondern sogar bei Kindern und bei bestehender leichter Albuminurie als empfehlenswert (z. B. gegen Rachenaffektionen) und die Furcht vor deren Gefährlichkeit als „Aberglauben" bezeichnet, genügten in einem von Quincke beschriebenen Falle Dosen von 4 g pro Tag, um binnen 3 Tagen eine letal verlaufende Vergiftung herbeizuführen. Die Sektion ergab kongenitale Cystennieren, welche vermutlich das Gift nicht so schnell und so prompt auszuscheiden im

stande gewesen waren als normale Nieren. In den Fällen, wo der Tod durch Gurgeln eintrat, waren die resorbierten Dosen noch viel kleiner. Vom chemischen Standpunkte aus ist man geneigt zu glauben, dass die Giftwirkung des chlors. Kaliums proportional ist der von demselben abgegebenen Sauerstoffmenge, d. h. proportional der in Chlorkalium KCl umgewandelten Menge. Diese Ansicht ist jedoch unrichtig, denn am Hund lässt sich leicht zeigen, dass nach subkutaner Einspritzung letale Verg. eintreten kann, ohne dass Umwandlung merkbarer Mengen in Chlorkalium erfolgt wäre. Weiter kann die Substanz bereits wieder quantitativ im Harn ausgeschieden sein, ehe die Vergiftung manifest wird. Nach Melckebeke soll sich die Thatsache, dass von manchen Menschen grosse Dosen unseres Mittels vertragen werden, während andere schon an kleinen Dosen schwer erkrankten, dadurch erklären, dass das Mittel im letzteren Falle mit Kaliumperchlorat verunreinigt war. Eine Bestätigung dieser Angabe steht zur Zeit noch aus. Versuche mit Perchlorat an Tieren und Menschen liegen nicht vor, wohl aber hat Lauffs diese Substanz an Pflanzen geprüft und gefunden, dass sie in kleinen Dosen auf die Ernährungs- und Entwicklungsvorgänge fördernd einwirkt. — Wir sprachen bisher nur vom Kaliumsalze der Chlorsäure. Die übrigen chlorsauren Salze wirken bei Tieren nach v. Mering dem Kaliumsalze analog und zwar am stärksten das Ammonsalz, dann das Mg-, Ca-, Sr-, Ba-, und am schwächsten das Na- und K-Salz. Die freie Chlorsäure wirkt natürlich stärker als alle Neutralsalze derselben, da sie gleichzeitig die Alkalescenz stark herabsetzt. Dyspnöe wirkt durch Kohlensäurevermehrung ebenfalls Alkalescenz herabsetzend. Beim Menschen und Hund besteht, wenn wir von den lokalen Reizerscheinungen der Magenschleimhaut absehen, die erste Phase der Wirkung in Bildung von braunem (also nicht alkalischem!) MetHb in den intakten Blutkörperchen. Dies Stadium kann völlig rückgängig werden, ohne dass die Zahl der Blutkörperchen vermindert oder die Niere geschädigt wird. Gewöhnlich folgt aber eine zweite Phase, bestehend in einer anatomischen und biologischen Schädigung der roten Blutkörperchen, die unter dem Mikroskope Schrumpfung, Schattenbildung und Zerfall der roten Blutkörperchen erkennen lässt. Bei der Katze kommt es schon in der ersten Phase zur partiellen Hämolyse. Beim Kaninchen fehlt die MetHb-Bildung fast vollständig. Da theoretisch betrachtet das chlors. K. einfache Salzwirkung, sowie oxydative Wirkung entfalten kann, eine Reduktion zu Chlorkalium aber oft gar nicht nachweisbar ist, so müssen wir die Veränderung der ersten und zweiten Phase auf eine ihm in besonders hohem Grade zukommende spezifische Salzwirkung beziehen. Durch diese erklärt sich auch die schon in der ersten Phase auftretende und in die zweite hinein sich erstreckende Salzdiurese bei zunächst noch normaler Niere. Sehr auffallend ist die wiederholt beobachtete und auch von Kunkel betonte stark alkalische Reaktion des Harns, die im Blute umgekehrt eine Alkaliverarmung des Plasmas zur Folge hat. Durch die Salzdiurese wird das Blut eingedickt, so dass weitere etwa zur Resorption kommende Mengen des Giftes nun im Blute um so konzentrierter wirken können. Sie schwächen durch Kaliwirkung das Herz und wandeln so viel O_2Hb in MetHb um,

dass der Sauerstoffgehalt des Blutes auf 1% sinkt; in dieser dritten Phase erfolgt bei Mensch und Hund Erstickung durch Sauerstoffmangel, wofern nicht die Kaliwirkung bereits getötet hat. Falls die Verg. weniger intensiv war, endet sie nicht akut mit dem Tode, sondern tritt unter Auftreten von Leukocytose in ein subakutes Stadium und als dritte Phase sehen wir dann eine Erkrankung der Niere auftreten. Nachdem der absondernde Apparat dieses Organs durch das Salz bereits gereizt war, wird er durch das in Lösung gegangene Gemisch von O_2Hb und MetHb in der bei den hämolytischen Giften beschriebenen typischen Weise alteriert und durch sich in unlöslicher Form (als Tröpfchen etc.) abscheidenden Massen mehr oder weniger verlegt. Es folgt, nachdem einige Zeit Hämoglobinurie, Methämoglobinurie, seltener auch Kathämoglobinurie bestanden hat, als vierte Phase Anurie, Fieber, Cheyne-Stokessches Atmen, welche Symptome z. T. eine Woche anhalten und unter typischer Urämie zum Tode führen können. Natürlich kann aber auch nach mehrtägiger Anurie die Niere wieder wegsam werden und enorme Mengen von braunen Zylindern, Tröpfchen, Epithelzellen, weissen Blutkörperchen, amorphen dunklen Massen etc. entleeren. — Spritzt man chlorsaure Salze Kaninchen direkt ins Gehirn, so bekommt man nach Meltzer heftige Konvulsionen; diese sind jedoch mit den beim Menschen im Stadium der Anurie auftretenden nicht identisch. — Dass extra und intra corpus beim Blute des Hundes die vom chlors. K. eingeleitete MetHb-Bildung durch Salzwirkung, d. h. durch Zusatz selbst des indifferenten Kochsalzes wesentlich gesteigert wird, hat zuerst Falck bewiesen.

Sympt. Vom Standpunkte des Praktikers aus muss man eine ganz akute und eine subakute Form der Chloratvergiftung unterscheiden.

a) Akute Vergiftung. Bei den sehr rasch verlaufenden Fällen erfolgt der Tod in wenigen Stunden direkt durch die Blutzersetzung, kombiniert mit der sonstigen Salzwirkung und der Kaliwirkung. Symptomatisch beobachten wir hartnäckiges Erbrechen, profuse Diarrhöe, hochgradige Dyspnöe, tiefe Cyanose, sehr gesunkenen Blutdruck und Herzschwäche. Der Leichenbefund bezw. ein Aderlass ergiebt die von Tacke zuerst beschriebene, aber erst von Marchand richtig gedeutete schokoladenbraune Verfärbung des Blutes, Milz- und Leberschwellung, während im übrigen die Organe, namentlich die Nieren, verhältnismässig wenig verändert sind. Die meisten Fälle dieser Art betreffen Vergiftungen, welche durch einmalige Einverleibung einer sehr grossen Dosis (z. B. nüchtern aus Irrtum statt Bittersalz genommen) hervorgerufen wurden.

b) Subakute Vergiftung. Dieselbe betrifft meistens Patienten mit Angina, Diphtheritis oder Blasenkatarrh, denen das Gift als Heilmittel in wässriger Lösung oftmals gereicht wurde. Tritt dabei, wie es gewöhnlich der Fall ist, der Tod erst längere Zeit nach der Verg. ein, so häufen sich die Zerfallsprodukte der Blutkörperchen in verschiedenen Organen, wie Leber, Milz, Knochenmark, namentlich aber den Nieren an und führen die oben schon charakterisierte Verstopfung der Harnkanälchen herbei, infolge deren es zur Behinderung der Urinsekretion und Urämie kommt. In diesen minder rasch verlaufenden Fällen beobachten wir folgende Vergiftungserscheinungen:

1. Störungen in der Beschaffenheit der Haut und des Blutes: Grauviolette Flecken der Haut und ikterische Verfärbung, schon tagelang vor dem Tode, Auftreten von Methämoglobin im Blute und eigentümliche Veränderungen der an Zahl verminderten roten Blutkörperchen (Schattenbildung, Verkleinerung, Zusammenhaltung). Die Zahl der Leukocyten ist vermehrt, die Blutalkalescenz vermindert.

2. Von seiten der Respiration und Zirkulation besteht Atemnot, Herzschwäche, niederer Blutdruck.

3. Gastrointestinalstörungen: Heftige Diarrhöe, hartnäckiges, meist schwarzgrünliches Erbrechen, Schwellung der Leber und der Milz.

4. Funktionsstörungen der Nieren: Langwierige Oligurie und Anurie. Der sparsam gelassene trübe Harn zeigt eine rotbraune bis schwarze Farbe, enthält spektroskopisch Methämoglobin, Hämoglobin, seltener Kathämoglobin, sowie reichliche Mengen von Eiweiss; mikroskopisch weist er anfangs hyaline Cylinder, später zahlreiche Detritusmassen von roten Blutkörperchen in Form von breiten braunen Cylindern oder gelbbraunen amorphen Schollen und Tröpfchen auf. Das eingegebene Mittel enthält er frisch im unveränderten Zustande, nach längerem Stehen z. T. reduziert zu Chlorkalium.

5. Störungen des Nervensystems. Urämische Erscheinungen, wie Delirien, Benommenheit, Koma, hartnäckiges Erbrechen, tonische und klonische Krämpfe, sowie Starre der Extremitäten.

6. Erscheinungen von seiten der Leber. Arbeitet man am Gallenfistelhund, so nimmt man dieselbe Eindickung der Galle wahr, welche oben (S. 736) bei der Arsenwasserstoffvergiftung besprochen worden ist. Kunkel sah sie auch am Menschen eintreten.

Die subjektiven Klagen der Kranken beziehen sich auf Kopfweh, Appetitlosigkeit, Empfindlichkeit des Magens, besonders auf Druck, Schmerzhaftigkeit der Leber- und Lumbalgegend, intensive Brustbeklemmung und grosses Schwächegefühl.

Während in den meisten solchen Fällen der Tod erfolgte, weist die Literatur einige Krankengeschichten auf, in denen trotz dieser gefahrdrohenden Symptome doch noch völlige Heilung eintrat.

Die **Sekt.** ergiebt beim Menschen, falls sie rasch stattfindet, häufig die charakteristische schokoladenbraune Verfärbung des Blutes und das Vorhandensein von Methämoglobin. Diese Blutveränderung kann jedoch fehlen, besonders dann, wenn der Tod erst längere Zeit nach der Vergiftung erfolgt, oder wenn die Autopsie erst einige Tage post mortem ausgeführt wird. Die Unterleibsorgane, spez. Milz, Leber und Nieren, erscheinen frisch beträchtlich vergrössert und sind mit bräunlichen Zerfalls- und Umwandlungsprodukten von roten Blutkörperchen angefüllt. In Milz, Leber etc. ist Hämosiderin nachweisbar. Die gehärtete Leber zeigt ferner an sehr zahlreichen Stellen Pigmenthäufchen von rötlich-brauner Farbe, welche in den Blutkapillaren sitzen und dieselben stellenweise vollständig verstopfen. Ich vermute, dass dieselben aus Kathämoglobin bestehen. Ueber den Befund im Blute der Gefässe wurde oben schon gesprochen. Die Befunde post mortem passen dazu. Die nicht zerfallenen roten Blutkörperchen sind teils missgestaltet, teils kernhaltig. Auch ganz entfärbte (Schatten) sind häufig. Die wichtigste Organveränderung ist die der Nieren; man findet sowohl in den gewundenen, als in den geraden

Harnkanälchen reichliche Mengen bräunlicher, teils tröpfchenförmiger, teils cylinderförmiger, teils unregelmässig gestalteter Massen, welche den grössten Teil des Kanalsystems verstopfen. Das Knochenmark erscheint braun verfärbt und enthält zahlreiche zerfallene Blutkörperchen und Hämosiderin. Die Schleimhaut des Magens ist geschwellt und weist leichte Ekchymosen auf.

Ther. Prophylaktisch ist viel zu machen. Der Arzt gebe am besten das chlorsaure Kalium gar nicht innerlich, namentlich nicht bei Fieber, Dyspnöe, Nephritis oder Blasenleiden, und als Gurgelwasser verschreibe er es nie ohne Not und auch dann nicht, ohne auf seine Wirkungen aufmerksam zu machen. Der Staat verbiete die Abgabe des Mittels im Handverkauf in jeder Form. Bei einmal eingetretener Verg. meide man die Darreichung säuerlicher Getränke, mache vielmehr mit oder ohne Aderlass eine alkalische Kochsalzinfusion, lasse Sauerstoff atmen und reichlich Diuretica aquosa trinken. Der Zweck der Alkalidarreichung ist folgender. Es soll das gewöhnliche (braune) MetHb des Blutes in (rotes) alkalisches MetHb umgewandelt werden, welches beim Durchgang durch das sauerstoffärmste Organ des Körpers, d. h. mit dem Pfortaderblute durch die Leber in reduziertes Hb zurück verwandelt und in der Lunge wieder zu normalem O_2Hb wird. Nach eingeleiteter gehöriger Verdünnung des Blutes kann man die Abscheidung des Giftes ausser durch die Nieren auch noch durch die Speicheldrüsen anregen, indem man Pilocarpin subkutan einspritzt. Auch Schwitzen begünstigt die Ausscheidung. Stillende sollen lieber das Kind zunächst nicht anlegen, da die Milch das Salz, wenn auch nur in sehr kleinen Mengen, enthält, und dem Säugling schaden könnte. Man presse vielmehr die Brustdrüsen mechanisch aus und werfe die erste Milch weg. — In Kollapszuständen kommen Analeptika in Frage.

Nachw. Ueber die Erkennung des MetHb verweise ich auf das im allgemeinen Teile Gesagte und auf S. 767. Ueber KatHb wird weiter unten gesprochen werden. Ob Hämatin wirklich neben den beiden genannten Stoffen beim Menschen auftritt, ist mir trotz gegenteiliger Angaben zweifelhaft. Man kann unter Umständen in Harn, Speichel, Schweiss, Milch und Thränenflüssigkeit, sowie im Magen- und Darminhalt das chlorsaure Kalium unverändert wiederfinden, wenn man diese Flüssigkeiten eindunstet, mit wenig kochendem Wasser aufnimmt, filtriert und in einem Teile des Filtrats zunächst die Menge der Chloride durch Titration mit Silbernitrat bestimmt, und im anderen, nachdem man ihn mit Soda eingedunstet und geglüht hat. Beim Glühen werden nämlich die chlorsauren Salze in Chloride umgewandelt. Wir werden daher zur Titration des zweiten Teiles um so mehr Silbernitrat verbrauchen, je mehr Chlorate anfangs vorhanden waren. Den Harn fällt man vor dem Eindampfen mit Bleiessig aus und entfernt das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff. Die Bestimmung der chlorsauren Salze im Magendarminhalt und in den Organen erfordert eine vorherige Abtrennung derselben neben allen anderen diffusibeln Stoffen aus dem Brei mit Hilfe des Dialysators. Das Dialysat wird dann wie oben behandelt. Es muss aber bemerkt werden, dass die Chlorate bei längerem Kontakt mit organischen Massen namentlich in der Wärme leicht reduziert werden; man dialysiere daher im kalten Raume. In faulen Leichen wird man gar kein chlorsaures Salz mehr nachweisen können, selbst falls viele Gramme desselben eingeführt worden waren. In diesem Falle ist eben schon intra vitam oder post mortem in der Leiche die Reduktion erfolgt. Der Nachweis nur der Chloride hat natürlich gar keinen Wert, selbst wenn man ihn quantitativ führen wollte. Dass bei der Leichenfäulnis das MetHb zu Hb zurückverwandelt wird, wurde schon oben erwähnt. Denigès empfiehlt die Resorcinmonosulfonsäure, welche auch zum Nachw. weinsaurer und salpetrigsaurer Salze benutzt

werden kann, zum Nachw. von Chloraten, falls die genannten Salzarten abwesend sind. Man verfährt nach Denigès folgendermassen: Man versetzt 1—2 Tropfen der zu untersuchenden Lösung im Reagenzglase mit 2 ccm reiner Schwefelsäure, kühlt in Wasser ab und schüttelt. Nach dem Erkalten fügt man ohne zu schütteln 5 Tropfen der Resorcinsulfosäurelösung zu, kühlt wieder mit Wasser ab und schüttelt, wodurch die Flüssigkeit bei Gegenwart von Chloraten, wenn dieselben nicht mehr wie 2 pCt. betragen, eine Grünfärbung annimmt, die selbst bei 1/100 mg Chlorat noch sichtbar ist.

Lit. Ich führe zunächst einige mit Zusammenstellungen versehene Publikationen an. Kobert, Schm. Jb. Bd. **187**, 1880, p. 14. — J. v. Mering, Das chlors. Kali, seine phys., tox. u. ther. Wirkungen. Berlin 1885. — H. Koppel, Lit. Zusammenstellung der Vergiftungen durch Blutgifte von 1880—1889. Diss. Dorpat 1891. — Emil Weinert, Zur Kasuistik der Verg. mit chlors. Kali. Diss. Halle 1885 (Aufzählung von 64 Fällen). — Otto Schallmeyer, Ein Fall von Verg. mit Kali chloricum. Diss. München 1889.

Isambert, Etudes chimiques, phys. etc. sur l'emploi thérap. du chlorate de potasse. Paris 1856. — Derselbe, Dictionn. encycl. des sciences méd. Article: Chlorates. Paris 1874. — Jaederholm, Nordiskt med. Ark. 8, 1876, Nr. 12 (Entdeckung der MetHb-Bildung durch chlors. K.). — Rabuteau, Eléments de Thérapeutique 1877, p. 214 (im Organismus keine Reduktion des chlors. K.). — M. Tacke, Das chlors. Kali in med. Hinsicht. Diss. Bonn 1878 (Entdeckung der Sepiafärbung der Organe von Tieren nach Verg. mit chlors. K.). — F. Marchand, Virch. Arch. Bd. **77**, 1879, p. 450. — C. Binz, Arch. exp. P. Bd. **10**, 1879, p. 153 (organ. Massen wie Eiter, Blut, Hefe reduzieren in der Wärme das chlors. K. leicht). — Brenner, W. m. W. 1880, Nr. 46—48. — Lebedeff, Virch. Arch. Bd. **91**, 1883, p. 274. — Wilke, B. kl. W. 1885, Nr. 16, p. 251. — Ziteke, Ther. Gaz. 1885, march, p. 169 (4 Fälle von Verg.). — Gaethgens, B. kl. W. 1886, Nr. 51, p. 891 (toxische Wirk. u. Reduktion haben nichts miteinander zu thun). — B. J. Stokvis, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 169. — Lenhartz, D. m. W. 1887, Nr. 1. — Bernh. Schuchardt, D. m. W. 1888, Nr. 41 (3 absichtliche Verg.). — F. Marchand, Arch. exp. P. Bd. **22**, 1887, p. 201 (mit Aufzählung der Kasuistik u. wichtigen Versuchen). — Derselbe, ebenda Bd. **23**, 1887, p. 273 u. 347 (weitere Versuche). — Jos. Cahn, ebenda Bd. **24**, 1888, p. 180. — Mittenzweig, Z. f. Med.-Beamte 1888, p. 265 (die roten Blutkörperchen werden kernhaltig). — F. Aug. Falck, Pflüg. Arch. Bd. **45**, 1889, p. 305. — Fr. Hofmeister, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 1 u. 247, Bd. **25**, 1889, p. 1 u. 69, Bd. **27**, 1890, p. 395 (Wirk. der Salze, vergleichende Versuche). — R. v. Limbeck, ebenda Bd. **26**, 1890, p. 39. — P. Sudeck, Ueber Verg. durch chlors. Kali. Diss. Würzburg 1890. — W. Falkenberg, Virch. Arch. Bd. **123**, 1891, p. 567. — P. Dittrich, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 247. — Bernheim, Ther. Mh. **6**, 1892, p. 53 (24 g überstanden). — Abrams, Ther. Gaz. **16**, 1892, p. 180 (Kasuistik). — Friedr. Krückel, Ueber die tox. u. ther. Wirk. des chlors. K. Diss. Kiel 1892. — Jos. Meyer, Ein Fall von Selbstmord durch chlors. K. Diss. Berlin 1893. — Markwald, Inn. Cbl. 1894, Nr. 28, p. 641. — Brandenburg, B. kl. W. 1895, Nr. 27 (Selbstmord durch 40 g chlors. K.). — Künne, ebenda 1897, Nr. 46. — S. J. Meltzer, Ther. Gaz. 1900, p. 433. — P. G. Unna, Mh. f. prakt. Dermatol. Bd. **34**, 1902, p. 113. — H. Brat, D. m. W. 1901 (Sauerstoffinhalationen). — Melckebeke, Chem.-Ztg. 1901, Rep. 151. — A. Lauffs, Ueber einige phys. Wirkungen der Perchlorate auf die Pflanzen. Diss. Königsberg 1902. — Minich, Deutsche Praxis 1903, Nr. 21, p. 655 (2 Todesfälle). — W. Ercklentz, Z. f. kl. M. Bd. **48**, 1903, p. 171 (Organismuswaschung nützt). — v. Schrötter, Z. f. Krankenpfl. 1904, Juli (Todesfall durch Gurgeln). — Kobert, ebenda (die Unnasche Paste ist zu verwerfen). — Otto Meier, D. Medizinalztg. 1904, Nr. 65—66 (chlors. Kali sollte nur gegen Rezept verabfolgt werden). — H. Quincke, D. Arch. f. kl. M. Bd. **79**, 1904, p. 290 (2 Verg.).

Anhang. Die sogen. Winkelsche Krankheit der Säuglinge, Icterus gravis cum haemoglobinuria, ähnelt in ihrem Verlaufe der Vergiftung durch chlorsaures Kalium so sehr, dass möglicherweise einzelne Fälle von Vergiftung durch unser Salz für diese Krankheit gehalten worden sind. Das ursächliche Moment der Winkelschen Krankheit ist uns noch nicht klar. Man denkt an ein die Blutkörperchen

zersetzendes mikrobisches Stoffwechselprodukt. Die Krankheit verläuft meist letal. Bei der Sektion finden sich die Kanälchen der Niere ebenfalls strotzend von Blutfarbstoff und Umwandlungsprodukten desselben.

2. Ferricyankalium.

Das rote Blutlaugensalz ist für Lösungen von Blut und von Blutfarbstoff eins der stärksten Umwandlungsmittel in MetHb, während die intakten roten Blutkörperchen davon nicht beeinflusst werden. Die Verwendung dieses Salzes bei der Blutgasanalyse nach Franz Müller wurde oben S. 682 erwähnt. In die Gruppe der Stoffe, welche in der Praxis des Arztes als MetHb-bildende Gifte eine Rolle spielen, gehört unser Salz gar nicht, trotzdem es in allen pharmakologischen und physiologischen Laboratorien als das Prototyp der Gifte, welche oxydatives MetHb bilden, angeführt zu werden pflegt. Werden Grammdosen desselben in den Magen eines Menschen gebracht, der in Salzsäureabsonderung begriffen ist, so werden merkbare Mengen von Blausäure abgespalten und können giftig wirken. Dasselbe gilt vom gelben Blutlaugensalz, d. h. dem Ferrocyankalium. Bei subkutaner Einführung haben beide Salze diese Wirkung nicht, sondern erscheinen rasch im Harn wieder und zwar das rote z. T. als solches und z. T. reduziert zu Ferrocyankalium, Combemale und Dubiquet geben umgekehrt an, dass das gelbe Salz im Organismus zu rotem oxydiert werde, eine Behauptung, welche in dieser Allgemeinheit sicher unrichtig ist. Dass das Einführen des roten Salzes in den Magen nicht unter allen Umständen zu Blausäurevergiftung führt, beweist ein 1823 von Darcet beschriebener Fall. Ein Mensch trank 500 g einer konzentrierten Lösung von Ferricyankalium und blieb gesund. Neuere Versuche nach dieser Richtung liegen nicht vor. An chlorotischen Pflanzen konnte Knop durch gelbes und durch rotes Blutlaugensalz Ergrünen hervorrufen, womit bewiesen ist, dass aus beiden mindestens Spuren von Eisen durch den Pflanzenorganismus abgeschieden werden. Nach Suzuki wird dabei aus Ferrocyankalium aber auch gleichzeitig Blausäure abgespalten und die Pflanze dadurch vergiftet. — Beim Stehen von durch Ferricyankalium erzeugten MetHb-Lösungen am Licht entsteht unter Blausäureentwicklung das in Bd. I, p. 38 erwähnte Photomethämoglobin, d. h. Cyanhämoglobin.

Lit. v. Mering, Z. f. physiol. Ch. Bd. **8**, 1884, p. 186. — Combemale & Dubiquet, Bullet. gén. de Ther. **118**, 1890, p. 385; Phys. Cbl. 1890, p. 414. — S. Suzuki, Chem. Rep. 1902, p. 299; Malys Jbt. **32**, 1902, p. 1063. — Franz Müller, siehe das Citat auf S. 682.

Anhang. 1. Alle **sauerstoffabgebenden Salze** können unter Umständen Hb zu oxydativem MetHb umwandeln. Ich verweise betreffs der Nitrate auf S. 38—39. Die S. 52—58 besprochenen Chromate können ähnlich wirken; dasselbe gilt von den S. 414—416 besprochenen Permanganaten. Bei allen diesen tritt jedoch die Blutwirkung so in den Hintergrund, dass sie nicht weiter besprochen zu werden braucht.

2. Das S. 45 schon erwähnte **Ozon** wirkt ebenfalls auf Blut als

MetHb-Bildner, während das S. 686 besprochene Wasserstoffsuperoxyd dies für gewöhnlich nicht thut.

3. An die Erwähnung des Ozons sei von **ätherischen Oelen** namentlich das Terpentinöl angeschlossen, welches im sogen. ozonisierten Zustande, wie S. 533 bereits erwähnt wurde, MetHb zu bilden im stande ist. Eine Reihe chemisch reiner Stoffe aus recht verschiedenen ätherischen Oelen sind die Träger dieser Wirkung, von denen beispielsweise das Thujon aus den Oelen der Thuja, Salvia, des Tanacetum und Absint S. 526 abgehandelt wurde.

4. Unter **Chinonen** versteht man gewisse aus Benzolen durch Ersatz von 2 H-Atomen durch 2 O-Atome entstehende Verbindungen. Man unterscheidet nach der Stellung der O-Atome Ortho- und Parachinone. Sie wirken, da sie den Sauerstoff leicht in Hydroxyle umwandeln, stark oxydierend, und so war zu erwarten, dass sie im Kontakt mit Blut oxydatives MetHb bilden und die Niere in der Weise des chlorsauren Kaliums verändern würden. In der That konnten O. Schulz und S. Cohn dies nicht nur für das gewöhnliche Chinon $C_6H_4O_2$, sondern auch für das Toluchinon $C_7H_6O_2$, das Trichlorchinon $C_6HCl_3O_2$, das Tetrachlorchinon s. Chloranil $C_6Cl_4O_2$, die Chloranilsäure und die Chloranilaminsäure nachweisen. Gleichzeitig wirken diese Stoffe stark eiweissfällend und verändern daher das gebildete MetHb weiter zu Kathämoglobin und nach Schulz auch bis zu Hämatin. Das Chinon wird dabei zu Hydrochinon $C_6H_4(OH)_2$ reduziert. — Nach Béhal und nach Phisalix ist der Tausendfuss, Julus terrestris, im stande, zu seiner Verteidigung Chinon abzusondern. Vgl. darüber S. 462.

Lit. Otto Schulz, Unters. über die Wirk. des Chinon und einiger Chinonderivate. Diss. Rostock 1892. — Sally Cohn, über dasselbe. Diss. Königsberg 1893. — T. Furuta, Malys Jbt. Jg. **32**, 1902, p. 1064 (in 0,1%igen Lösungen von Chinon sterben Bakterien und Kaulquappen bald).

3. Pyrogallol.

Das Pyrogallol, auch Pyrogallussäure, Acidum pyrogallicum genannt, ist Trihydroxylbenzol $C_6H_3(OH)_3$ und ist im Gegensatz zu den eben besprochenen oxydierenden Substanzen ein Hauptrepräsentant der reduzierenden Gifte, welche MetHb bilden.

Aet. und **Stat.** Trotz seines ausgedehnten Gebrauches in der Photographie zum Entwickeln, in der Chemie zur Absorption des Sauerstoffes etc. hat es hier fast niemals zu einer Verg. Anlass gegeben, wohl aber in der Medizin, wo es seit dem Ende der 70er Jahre als Keratoplastikum und Antiparasitikum bei Hautkrankheiten für einige Jahre, sowie für längere Zeit zum Haarfärben fast die erste Rolle spielte. Obwohl diese Indikationen nur eine äusserliche Anwendung des Mittels erfordern, so trat dabei doch bei unvorsichtigem Gebrauch auf ausgedehnten Hautflächen mehrfach Verg. ein; ja einige Male erfolgte dabei sogar der Tod. Eine Massenvergiftung ist nur einmal beobachtet worden, nämlich 1893 in Catania. Durch dieselbe wurde Petrone zu einer eingehenden experimentellen Prüfung

unseres Mittels veranlasst. Endlich ist zu sagen, dass sogar Selbstmorde durch Pyrog. vorgekommen sind.

Wirk. Lässt man extra corpus unter Luftabschluss auf Blut konzentrierte wässrige Pyrog.-Lösung einwirken, so wird, wie ich fand, das Blut in eine in Wasser und Alkohol ganz unlösliche eigenartige Substanz von rotbrauner Farbe umgewandelt, welche durch energisches Waschen von allem anhaftenden reaktionsfähigen Pyrog. befreit werden und dadurch entgiftet werden kann. Ich habe dieselbe physiologisch-chemisch und ärztlich mit meinen Schülern seinerzeit eingehend geprüft, Hämogallol genannt und als Arzneimittel empfohlen. Diese Hämogallolbildung kommt aber im lebenden Organismus nicht oder höchstens an beschränkten blutenden Hautstellen vor, die man mit sehr konzentrierten Salben oder Lösungen von Pyr. in Berührung bringt. Wie weit Kathämoglobinbildung dabei eine Rolle spielt, ist noch nicht endgültig untersucht. — Lässt man dagegen verdünnte Lösungen von Pyr. auf Blut einwirken, so geht unter Gestaltveränderung und teilweiser Lösung der roten Blutkörperchen eine Bildung von MetHb vor sich, wofern das Blut Sauerstoff enthält. Im völlig O^2-freien Blute kann MetHb-Bildung natürlich nicht eintreten. Man erklärte diese Umwandlung früher gewöhnlich so, dass man als Nebenreaktion neben der starken Reduktion eine bei vielen Reduktionen in der That vor sich gehende sekundäre Aktivierung des indifferenten Sauerstoffs annimmt, wodurch tertiär oxydatives MetHb gebildet werde. Neuerdings nimmt man direkte Umwandlung von O_2Hb in $(OH)_2$Hb an. Genug, das Pyr. bildet selbst bei nur äusserlicher Anwendung im Blute reichlich MetHb und führt dadurch zu allen den Störungen, welche wir beim Kali chloricum besprochen haben. Nebenbei wirkt es aber noch in einer anderen Weise giftig, indem es den disponibeln Sauerstoff im Blute und den Geweben an sich reisst und dadurch eine so hochgradige Sauerstoffverarmung der lebenswichtigen Organe herbeiführt, dass schon dadurch allein entweder Erstickung und Tod oder doch wenigstens Degeneration der Organe wie bei den Versuchen von Fränkel & Geppert herbeigeführt wird. Mit dem an sich gerissenen Sauerstoff geht das Pyr. namentlich am Licht zum Teil Verbindungen noch unbekannter Art ein, die von dunkler, ja fast schwarzer Farbe sind und rasch zerfallen, aber auch ihrerseits wieder zersetzend auf Hb und MetHb einwirken. Unter den Zerfallsprodukten des Pyr. könnte selbst Kohlenoxyd auftreten; jedoch ist die Bildung desselben bis jetzt nur im Reagenzglas und nicht im Tierkörper nachgewiesen worden. Das von Petrone angeführte Umwandlungsprodukt Pyrogallin ist mir unter diesem Namen noch nie vorgekommen. Es soll ungiftig sein. Experimentelle Arbeiten über die Wirk. des Pyrog. auf Tiere liegen schon aus älterer Zeit von Claude Bernard und von Personne vor, sowie neuere von Jüdell, Baumann & Herter, Weyl & Anrep, Neisser, Wedl, Natanson und B. Danilewsky. Wir müssen auf dieselben etwas näher eingehen. Ob eine direkte Wirk. aufs Nervensystem vorliegt, lassen sie leider nicht klar erkennen. G. Jüdell, der an Hunden, Kaninchen und Fröschen experimentierte und diesen das Pyrog. mit wenigen Ausnahmen per os gab, bemerkte nach der Verg., dass das Blut kaffeesatzfarben geworden

war, doch lässt sich aus seiner Arbeit nicht ersehen, ob er jemals bei der spektroskopischen Untersuchung ein MetHb-Spektrum erhielt. Bei einem Falle führt er an, dass er trotz der Missfärbung des Blutes ein normales O_2Hb-Spektrum bekam. Eine sehr genaue Beschreibung der durch das Pyrogallol direkt bewirkten Blutveränderung in Bezug auf die mikroskopisch wahrnehmbaren Erscheinungen giebt Wedl. Er fand, dass die Blutkörperchen bei der Einwirkung einer konzentrierten Pyrog.-Lösung auf frisches menschliches Blut ihre Farbe verlieren, aufquellen und eine deutlich doppelt kontourierte Kortikalschicht erkennen lassen. Im Innern des Blutkörperchens ist eine körnige, schwach gelb-bräunliche und eine homogene, klumpige, zirkumskripte, stark lichtbrechende Masse zu erkennen; diese letztere wird durch eine alkoholische Lösung von Anilinblau oder -violett intensiv blau oder violett gefärbt. Weiterhin kommt es zum Austritt einer dieser Substanzen oder auch beider durch die Kortikalsubstanz hindurch. Die Blutkörperchen der Säugetiere verhalten sich hierbei analog denen des Menschen; auch die der Amphibien werden sofort getrübt und zum Aufquellen gebracht. Natanson, der auf meine Veranlassung die Untersuchungen wiederholte, konnte sie zwar nicht im vollen Umfange bestätigen, sah jedoch ebenfalls auffallende Veränderungen. Seine mit Fröschen vorgenommenen Experimente ergaben, dass das O_2Hb seine Farbe ändert und sich anscheinend zersetzt; die Blutkörperchen bleiben dabei ihrer Form nach z. T. intakt, z. T. zeigen sie Aufquellung, Austritt der stark granulierten Kerne aus den Zellleibern, Zusammenschmelzen zu unkenntlichen Ballen und Umwandlung dieser in homogene Gerinnsel, welche die Gefässe verstopfen. Aehnlich waren nun auch die Erscheinungen von Seiten des Blutes, die er bei Vergiftungen von Warmblütern erhielt. Das Blut war am Ende jedes Versuches missfarben; die Blutkörperchen waren entweder intakt geblieben, oder erschienen bald geschrumpft, bald eckig, oder sie waren in mehr oder weniger homogene Massen zusammengeschmolzen; dabei war meist der Farbstoff aus den Blutkörperchen ins Plasma übergetreten. Weyl & Anrep fanden bei direkter Einwirkung einer Pyrog.-Lösung auf O_2Hb, dass dadurch sowohl das O_2Hb wie selbst das CO-Hb in MetHb übergeführt wird. Danilewsky fand, dass die Blutgasanalyse von mit Pyrog. vergifteten Hunden eine starke Abnahme von Sauerstoff zeigt. Ich sah bei derartigen Tieren, wohl infolge des Sauerstoffmangels, ausgedehnte Gangrän eintreten. v. Vorkampff-Laue wies unter mir nach, dass bei Uebergang des Hb in MetHb durch Pyrogallol-Natrium extra corpus eine Verminderung der Alkalescenz, ja eine Ansäuerung des Blutes stattfinden kann; Silbermann und Heinz haben multiple kapillare Thrombosen nach Pyrog.-Verg. gefunden. Baumann & Herter, welche zuerst die Umwandlung des Pyrog. im Organismus studierten und den Nachweis lieferten, dass dasselbe z. T. als gepaarte Schwefelsäure im Harn erscheint, führten einmal die Sektion eines mit Pyrogallol vergifteten Hundes aus und fanden in der Blase einen rötlich-braunen Urin, der den Absorptionsstreifen des MetHb zeigte. Vitali zeigte, dass im ersten Harn bei vergifteten Hunden das Pyrog. z. T. auch unverändert enthalten sein kann. Als letale Dose fand er für diese Tiere 25 mg pro kg Körpergewicht. An Kaninchen hat Neisser die Wirk. unseres Giftes studiert und viel grössere Dosen

gefunden. Er stellte bei diesen Tieren vier Grade der Vergiftung fest. Der erste Grad tritt ein, wenn weniger als 1,0 Gift pro Kilo Tier injiziert wird. Er fand dann beim getöteten Tier, abgesehen von den übrigen Erscheinungen, eine Missfärbung des Blutes ohne spektroskopische Veränderungen, den Harn aber normal. Beim zweiten Grade (1,0 pro Kilo) zeigte der Urin Merkmale der Hämoglobinurie; in den Nieren fand sich der bekannte Hämoglobininfarkt der Harnkanälchen, und das Blut enthielt ausser freiem Hb noch MetHb und Hämatin. Der dritte Grad (über 1,0 pro Kilo) war dem zweiten sehr ähnlich, nur fehlte infolge der Nierenverlegung die Hämoglobinurie, und beim vierten (2,0 pro Kilo) endlich trat der Tod in 1—2 Stunden ein; das Blut war dabei schwärzlich, von schokoladeartiger Konsistenz.

Sympt. Die bei Menschen, welche mit 5—10%iger Pyr.-Salbe energisch an ausgedehnten Hautstellen eingerieben worden waren, beobachteten Erscheinungen bestanden in Kopfschmerzen, Frostschauern, Erbrechen, Durchfall, Cyanose, Ikterus, Somnolenz. Der Harn war dunkelbraun, wurde mühsam entleert und enthielt die bekannten Tröpfchen, sowie MetHb und O_2Hb. Die Nierengegend war auf Druck schmerzhaft. Dosen bis 0,5 g sind, wie Jüdell an sich selbst feststellte, ohne Wirkung. Von den durch Petrone beschriebenen Fällen erlagen zwei erst am siebenten Tage der Erkrankung. Fieber kann vorkommen; die Temp. kann aber auch subnormal sein. Der Tod erfolgt durch Erstickung, durch Kollaps oder auf mechanischem Wege durch Gerinnselbildung infolge des Zerfalls der Blutkörperchen. Zuckungen kamen vereinzelt vor.

Dos. let. Innerlich wirkten 15 g tödlich, während 8 überstanden wurden. Von diesen 15 g war ein unberechenbarer Teil in Form von „schwarzem Erbrechen“ wieder entleert worden. Schwangere sind besonders empfindlich; äusserlich wirkte bei einer Hochschwangeren schon die 10%ige Salbe abortiv und hätte die Mutter beinahe getötet.

Sekt. Ikterus vieler Organe. Haut an den eingeriebenen Stellen tief dunkelbraun. Bei dem Pat. von Neisser fanden sich in beiden Vorhöfen des Herzens rotbraune Koagula; eben solche auch in den grossen Venen. Beide Nieren etwas vergrössert, von ganz gleichmässig über alle Schichten verbreiteter fast schwarzer Färbung. Auf dem Durchschnitt zahlreiche schwarzrote Streifen von radialem Verlauf, von dem ganz ähnlich gefärbten Grunde nur schwach abstechend. In Nierenbecken, Ureteren und Harnblase eine reichliche Menge blutiger Flüssigkeit mit äusserst feinen braunen und gelben Flöckchen. Das Mikroskop erwies die gewundenen und geraden Harnkanälchen fast sämtlich als gefüllt mit dunkelbraunroten bis schwarzen Pigmentmassen, welche sich bei stärkerer Vergrösserung als „aus Gummitropfen ähnlichen grösseren und kleineren Kügelchen zusammengesetzt“ erwiesen. Im Blute zahlreiche bröckelige Fragmente von Blutkörperchen in allen Formen und Grössen. Silbermanns multiple kapillare Thrombosen in den verschiedensten Organen sind bisher nur bei Tieren gefunden worden. Nach innerlicher Einnahme letaler Dosen können Magen und Darm normal gefunden werden; sie können aber auch Reizerscheinungen aufweisen.

Ther. Während bei der Bildung von oxydativem MetHb Zufuhr von Alkalien günstig wirkt, ist sie bei den reduzierend wirkenden Blutgiften insofern kontraindiziert, als die Reduktionskraft des Pyrog. und der ihm ähnlich wirkenden Substanzen durch Alkalien beträchtlich gesteigert wird. Andererseits wird aber das Blut durch Pyrog. in seiner Alkaleszenz sehr herabgesetzt, und wir hätten daher wohl Anlass, dieselbe künstlich zu erhöhen. In diesem Dilemma bleibt die Organismuswaschung und Transfusion fast das Einzige, was wir sofort ohne Gefahr thun können. Alsdann ist komprimierter Sauerstoff inhalieren zu lassen. In einem Falle von Forest wurde dadurch trotz der schwersten Verg.-Erscheinungen das Leben gerettet. War das Gift per os verabfolgt, so muss natürlich der Magendarmkanal entleert werden.

Nachw. Aether nimmt aus sauerer Lösung die Pyrogallussäure neben Gallussäure auf, während er die sonst in vieler Beziehung ähnlichen Gerbsäuren ungelöst lässt. Der krystallinische Verdampfungsrückstand des Aethers färbt sich mit Kalkwasser violett bis purpurrot, mit Jodlösung bei Gegenwart indifferenter Salze rot. Aus Gold-, Silber- und Quecksilberoxydulsalzen fällt er sogleich metallisches Au, Ag, Hg. Eisenoxydsulfat reduziert er selbst in alkoholischer Lösung zu Oxydul, welches sich krystallinisch ausscheidet. Wässerige Lösung von oxydhaltigem Eisenvitriol wird von Pyr. rasch und intensiv gebläut, Eisenchlorid wird rot gefärbt. Blutlösung wird gebräunt. — Millons Reagens giebt beim Kochen mit der ausgeschüttelten Substanz intensive Rotfärbung. Carpenis Reagens, d. h. ammoniakalische Lösung von Zinkacetat, giebt tiefblauviolette Färbung auch ohne Kochen (Rost). — Der Harn der Patienten zeigte bei chemischer Prüfung teils saure, teils stark alkalische Reaktion. Ausser Blutfarbstoff, MetHb etc. enthält er oft Gallenfarbstoff und bisweilen Traubenzucker. Das Gift findet sich im Harn teils frei, teils gepaart, teils in Form von oxydativen Umwandlungsprodukten. Mit konz. Salpetersäure färbte sich der Harn mehrfach feuerrot. Die Ausscheidung der Substanz im Harn beginnt bei Tierversuchen schon 30 Min. nach der Einspritzung und ist nach 24—48 Stunden beendet. Petrone nimmt an, dass die Substanz, soweit sie nicht gepaart wird, nicht als solche, sondern in Form einer allotropen Modifikation im Harn erscheint. So erkläre es sich, dass der Harn auf Ammoniakzusatz nicht sofort gelbbraun, sondern zunächst grauschwarz und erst nach einer Stunde gelbbraun werde. Vitali dagegen fand im ersten Harn das Pyrog. unverändert vor. In den Eingeweiden konnte Vitali kein Pyrog. auffinden. Nach Petrone soll es dagegen in die Galle übergehen.

Lit. Claude Bernard, Leçons sur les propr. phys. etc. vol. **2** (Paris 1859), p. 144. — Personne, Compt. rend. T. **69**, p. 14; vergl. Schm. Jb. Bd. **185**, p. 238. — G. Jüdell, med. chem. Unters. von Hoppe-Seyler, Heft **3**, 1868, p. 422. — Derselbe, Ueber das Verhalten der Gallussäure und des Pyr. im tier. Org. Diss. Göttingen 1869. — Wedl, Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. **64**, 1871, p. 405. — E. Baumann & E. Herter, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **1**, 1877, p. 249. — Alb. Neisser, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **1**, 1879, p. 88. — Th. Weyl & J. v. Anrep, Arch. An. u. Phys. 1880, p. 24. — Besnier, Annales de dermat. et de syph. [2. sér.] vol. **3**, 1882, p. 694 (Kasuistik). — P. Forest, L'acide pyrogallique. Thèse de Paris 1883 (Kasuistik). — B. Danilewsky, Russkaja Medicina 1885, p. 127 u. 251 (russisch). — O. Silbermann, med. Cbl. 1888, p. 305; Virch. Arch. Bd. **117**, p. 228. — Falkenberg, Ztschr. f. klin. Med. 1888, Nr. 25 (Kritik der Versuche von Silbermann). — Ant. Natanson, Beitr. zur Kenntnis der Pyrogallolwirkung. Diss. Dorpat 1888. — Ad. Förster, Beitr. zur Kenntnis des Pyrogallols. Diss. Halle 1890. — P. C. Plugge, Arch. d. Pharmacie Bd. **228**, 1890, p. 9 (Millonsche Reaktion). — Friedr. Kraus, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 212. — A. G. Smith, Pacific med. Journ. 1891, Nr. 8 (2 Fälle von Verg.). — Mailard & Andeoud, Revue de la Suisse rom. 1891, Nr. 9 (Suicidium versucht mit 8 g Pyrog. innerlich, Genesung). — R. Heinz, Virch. Arch. Bd. **126**, 1891, p. 495. — R. Kobert, Sitz. Ber. der Dorp. Naturforscherges. 1891, p. 446 (Hämogallol). — Chr. Busch, Dorp. Arb. **7**, 1891, p. 51 (Hämogallol). —

Rud. Anselm, ebenda 8, 1892, p. 99 (Hämogallol). — A. Lipski, ebenda 9, 1893, p. 83 (Hämogallol). — Arth. v. Vorkampff-Laue, Beitr. zur Kenntnis des MetHb u. seiner Derivate. Diss. Dorpat 1892. — Lancet 1892, II, p. 308 (Verg.). — Vitali, Bollet. chim. farm. 1893, p. 449; l'Orosi 1894, Nr. 2. — Ang. Petrone, Ricerche cliniche e sperimentali sullo avvelenamento da acido pirogallico. Catania 1895. — E. Vollmar, D. m. W. 1896, Nr. 3 (nach 10%iger Salbe Dermatitis u. Nephritis). — Horovitz, Heitlers Cbl. 1896, Nr. 4. p. 241 (nach vorsichtiger Salbeneinreibung Dermatitis universalis, Hämaturie, Albuminurie, Anämie). — Dalché, Ther. Mh. 1896, p. 389 (nach 15 g innerlich schwarzes Erbrechen, Zuckungen, Koma, Tod; Magendarmkanal normal). — E. Rost, Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 352. — P. Rusch, W. kl. W. 1901, Nr. 52. — Osk. Adler & Rud. Adler, Z. f. physiol. Ch. Bd. 41, 1904, p. 59 (Verhalten des Blutes zu einer Reihe von Phenolen).

Anhang. 1. Schon S. 132 wurde erwähnt, dass es drei Isomere von der Formel $C_6H_3(OH)_3$ giebt, von denen allerdings das Pyrogallol [1 : 2 : 3] das weitaus wichtigste ist. Das zweite, das **Oxydrochinon** [1 : 2 : 4], ist physiologisch noch kaum geprüft worden. Das dritte Isomere, das **Phloroglucin** [1 : 3 : 5] wurde als Spaltungsprodukt des Phloridzins und Phloretins schon S. 595 kurz genannt. Durch Schmelzen mit Kaliumhydrat wird es aus vielen Drogen gewonnen, z. B. aus Kino, Katechu, Gummigutt, Drachenblut. Es schmeckt süsslich und hat davon seinen Namen. Auf Fehlingsche Lösung wirkt es reduzierend. Nach Andeer wirkt es auf Eiweiss nicht fällend und giebt mit Blut nicht nur keinen Niederschlag, sondern hindert die Blutgerinnung und lässt Blutkörperchen und Blutfarbstoff intakt. Nach Gibbs & Hare ist es umgekehrt ein spezifisches Blutgift, welches in grösseren Dosen hämolytisch und hämoglobinumwandelnd wirkt, und zwar soll aus dem Blutfarbstoff eine siegellackartige Masse entstehen. Nach Pittinger bringt es in Dosen von 0,5 g subkutan bei Kaninchen gar keine Wirkung hervor, geht nicht in den Harn über und macht im Gegensatz zu Phloridzin und Phloretin keine Glukosurie. Nach Gibbs & Hare wirken ferner grosse Dosen reizend auf den Vagus.

Lit. J. Andeer, Med. Cbl. 1884, Nr. 12, p. 193 u. Nr. 33. — W. Gibbs & A. Hare, Arch. An. u. Phys. 1890, p. 314 u. 344. — H. Pittinger, Zum Glykogengehalt der Leber von Kaninchen bei Phloridzindiabetes. Diss. Würzburg 1895.

2. Das dem Pyrogallol in der Wirkungsweise nach toxikologischer und therapeutischer Hinsicht sehr nahe stehende **Chrysarobin** des Goapulvers wurde schon S. 556 abgehandelt und dort auch bereits erwähnt, dass es im Organismus auf reduktivem Wege MetHb bildet. Dem dort Gesagten füge ich hier nur noch hinzu, dass es nach Stocquart bei Kindern schon in Mengen von 0,01 und bei Erwachsenen in Mengen von 0,04 innerlich gastrische Störungen, Herzklopfen, Präkordialangst, Schwindel, Erbrechen und Frostgefühl hervorruft. Subkutan machen schon milligrammatische Dosen lokale Eiterung. Es muss also bei innerlicher und subkutaner Verwendung als giftiger als das Pyrogallol bezeichnet werden, während es in Salbenform bei Hautkrankheiten bei Beobachtung der nötigen Vorsichtsmassregeln besser vertragen wird als das Pyrogallol.

Lit. J. Glaister, Glasgow med. Journ. 16, 1881, p. 278. — Stocquart, Annales de dermat. et de syph. 4, 1884, p. 15. Die übrige Lit. ist S. 558 aufgezählt.

4. MetHb-bildende Azo-, Diazosubstanzen und Hydrazine.

1. Die schon S. 654 bei den Farbstoffen kurz erwähnten **Azoverbindungen** enthalten die aus zwei dreiwertigen N-Atomen gebildete zweiwertige Gruppe — N : N —, welche mit jeder ihrer Wertigkeiten an ein C-Atom eines zyklischen Radikales gebunden ist. Das **Azobenzol** $C_6H_5N : NC_6H_5$ ist nach Baumann & Herter, sowie nach Saarbach im stande, nicht nur im Reagenzglase Blut unter MetHb-Bildung zu zersetzen, sondern es ruft auch im Organismus von Kaninchen und Hunden nach jeder Art der Applikation schwere, mit Bildung von MetHb verlaufende Erkrankung hervor. Die Vermutung Saarbachs, das Azobenzol werde dabei zu Nitrobenzol und erst dieses bedinge die Vergiftungserscheinungen, ist mit Recht von Kunkel als unwahrscheinlich zurückgewiesen worden. Röhl hat vergeblich versucht, die Saarbachsche Ansicht zu stützen. — Auch das **Azooxybenzol** wirkt auf das Blut in analoger Weise, aber schwächer. Lewin, welcher diese Substanz an Kaninchen studierte, konnte zwar im Blute leichte MetHb-Bildung nachweisen aber nicht im Harn, trotzdem dieser rotbraun gefärbt war. — Ueber das den Azoverbindungen nahestehende **Phenylhydroxyamin** C_6H_5NHOH wurde S. 44 gesprochen. Es macht ebenfalls MetHb-Bildung, und zwar viel stärkere als die ihm entsprechende Dose von Nitrobenzol es thun würde. Die **Stickstoffwasserstoffsäure** (N : N)NH enthält ebenfalls den Azokomplex, allerdings nicht an ein zyklisches Radikal gebunden, und kann als Azoimid aufgefasst werden. Wie schon S. 45 gesagt wurde, ist sie sehr giftig und veranlasst Bildung von MetHb im Blute.

Lit. Baumann & Herter, Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**, 1877, p. 267. — Saarbach, Med. Cbl. 1881, p. 705. — M. Röhl, Ueber akute und chronische Intoxikationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. Diss. Rostock 1890 u. Med. Cbl. 1890, Nr. 18. — L. Lewin, Arch. exp. P. B. **35**, 1895, p. 401.

2. Die **Diazoverbindungen** enthalten die aus einem fünfwertigen und einem dreiwertigen N-Atome gebildete zweiwertige Gruppe N ⋮ N═, welche als Diazogruppe bezeichnet wird. Diese Gruppe ist nur mit einer Wertigkeit an das C-Atom eines zyklischen Radikales gebunden, mit der anderen aber an eine einwertige andere Gruppe. Das hierher gehörige salzsaure **Diazobenzol** wurde schon S. 689 besprochen. Es bildet im Blute Blasen und MetHb.

3. Unter **Hydrazin** oder **Diamid** verstehen wir einen flüssigen, flüchtigen, von Curtius entdeckten Körper von der Formel $H_2N . NH_2$ mit basischen und reduzierenden Eigenschaften. Auf letzteren beruht seine Giftigkeit. Da er alle Pflanzen und Tiere abtötet, wird er von Loew für ein typisches Protoplasmagift erklärt. Nach H. Buchner und anderen sterben Kaninchen und Meerschweinchen unter Methämoglobinurie und nach heftigen Krämpfen an Lähmung. Nach kleinen Dosen von Diamidsulfat sah Borissow, sowie Poduschka bei Hunden Erbrechen und Salivation, bei etwas grösseren starke Erregung und Halluzinationen, bei noch grösseren Depression und langdauerndes Koma eintreten. Auch das Herz wird geschwächt. Die Temperatur sinkt im Stadium der Depression kollapsartig. Die Sektion ergiebt hämorrhagische Magendarmentzündung, hochgradige herdweise auf-

tretende Fettleber etc. Im Harn Fetttropfen und Allantoin. — Ersetzt man den H des Hydrazins durch Alkyle, so erhält man die **Gruppe der Hydrazine** (im weiteren Sinne). **Methylhydrazin, Dimethylhydrazin** und **Aethylhydrazin** wirken der Muttersubstanz analog. **Dibenzylhydrazin** $(C_6H_5CO)NH.NH(C_6H_5CO)$ macht nach Borissow schwere Durchfälle und starke Erregung mit folgender Depression. — Das **Semicarbazid** $NH_2CO.HN.NH_2$ steht, wie die Formel zeigt, in naher Beziehung zum Hydrazin und macht wie dieses Blutzersetzung und nach Pohl Allantoinurie. Das von mir mit Jordan untersuchte **Amidoguanidin** macht zwar nach Pohl auch Allantoinurie und geht im Reagenzglas unter Säureeinwirkung leicht in Hydrazin über, macht jedoch im Kalt- und Warmblüter keine Blutzersetzung. — Das **Phenylhydrazin** $H_2N.NHC_6H_5$ ist ein in der Chemie sehr viel benutztes Reagens, da es sich leicht mit Aldehyden zu krystallinischen Verbindungen vereinigt. Es ist namentlich von Emil Fischer eingehend chemisch studiert worden. Es besitzt, wie das freie Hydrazin, stark reduzierende Eigenschaften. Die Giftwirkung seiner Salze bei innerlicher und subkutaner Verabfolgung wurde von G. Hoppe-Seyler untersucht. Sie besteht in sehr intensiver Zersetzung des sauerstoffhaltigen Blutes unter Bildung von MetHb und tiefer greifenden Zersetzungsprodukten des Blutfarbstoffes. Hand in Hand mit der von Heinz noch speziell untersuchten Zerstörung der Blutkörperchen geht multiple Thrombosierung der Gefässe des ganzen Körpers und Infarzierung der Nieren mit unlöslichen dunkelbraunen Gebilden. Nach L. Lewin tritt bei Tieren, welche mit Ph. vergiftet worden sind, in Blut und Muskeln ein eigenartiges Derivat auf, welches bei der Koagulation des Blutes unter Zusatz von verdünnter Salpetersäure als chlorophyllähnlich aussehender grüner Farbstoff gewonnen werden kann. Lewin nennt ihn Hämoverdin. Es löst sich in Alkohol, Aceton und Paraldehyd. Die Lösungen zeigen braungrünen Dichroismus und ein charakteristisches Spektrum, charakterisiert durch ein breites Absorptionsband im Gelb unmittelbar bei D, zwei schmälere Streifen im Orange zwischen C und D und ein viertes Band im Grün zwischen D und E. Im Reagenzglas ist bei direktem Kontakt von Ph. und Blut leicht Bildung von Hämatin und Hämochromogen nachweisbar. Dass auch die rein äusserliche Einwirkung der Salze dieser Base giftig wirkt und sogar anatomische Veränderungen hervorruft, hat Tollens festgestellt, der bei jungen Chemikern, welche sogen. Osazone, d. h. Verbindungen des Phenylhydrazins mit Zuckerarten herstellten, die Haut der freiliegenden Körperteile unter dem Einfluss der wässrigen Lösung des essigsauren Hydrazins und seiner Dämpfe sich entzünden und desquamieren sah. Später ist auch anderen Chemikern ähnliches widerfahren. Dass man eine solche Substanz nicht, wie leider geschehen ist, als unschädliches Antiseptikum für Nahrungsmittel empfehlen darf, ist nach allem Obigen wohl einleuchtend. Heinz hat gezeigt, dass schon kleine Dosen des in Rede stehenden Giftes und vieler verwandten Substanzen die von Ehrlich entdeckte körnige Degeneration der Blutkörperchen hervorrufen, wie ich sie z. B. für das Blei (S. 360) erwähnt habe. In diesem Stadium werden sie durch Farbstoffe wie Methylviolett färbbar, auch wenn man ihnen sonst äusserlich noch keine Abnormität anmerkt.

Die Erwähnung des Hydrazins und Phenylhydrazins hat aber auch noch deshalb in einem Lehrbuche der Intoxikationen eine gewisse Wichtigkeit, weil gegen die 90iger Jahre hin eine ganze Anzahl von Hydrazinverbindungen als „moderne Fiebermittel" anempfohlen worden sind. Das berüchtigtste derselben ist das **Acetylphenylhydrazin** s. **Hydracetin** s. **Pyrodin** $CH_3CO . HN . NH . C_6H_5$, welches Dreschfeld in die Medizin einführte, nach dem aber Oestreicher, P. Ziegler, Renvers und andere schwere Schädigung des Blutes eintreten sahen. Lippen und Nägel der Pat. verfärbten sich blau; es erfolgten Schüttelfröste, Erbrechen, Herzklopfen, Fieber, Albuminurie; die Hämoglobin- und Blutkörperchenmenge sank auf ein Drittel. Die übrigen zwei Drittel waren in MetHb übergegangen, und dann vom Organismus beseitigt worden. — Das von Nicot empfohlene **Lävulinsäure-Phenylhydrazin** s. **Antithermin** besitzt ähnliche Giftwirkungen. — Als **Agathin** bezeichnet man ein ähnliches Kondensationsprodukt, das **Salicylaldehyd-Methylphenylhydrazin**, welches von Roos und von Rosenbaum in die Therapie eingeführt worden ist. Nach Ilberg, Badt und anderen macht es jedoch Schwindel, Druckgefühl im Kopf, Benommenheit, Brechdurchfall, Schlaflosigkeit etc. Blutwirkungen scheinen nur in geringem Grade vorhanden zu sein. Die als **Orthin** bezeichnete **Hydrazin-Paraoxybenzoesäure** und die **Hydrazin-Salizylsäure** sind, wie ich fand, in kleinen Dosen harmlos; in grösseren machen sie bei intravenöser Einspritzung ebenfalls Blutzersetzung.

Lit. Th. Curtius, Chem. Ber. Jg. **20**, 1887, p. 1632. — Curtius & Jay, Journ. f. pract. Chem. Bd. **39**, 1889, p. 27. — O. Loew, Chem. Ber. Jg. **23**, 1890, p. 3203. Alle drei Arbeiten handeln über Hydrazin. — G. Hoppe-Seyler, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **9**, 1884, p. 34. — O. Loew, Pflüg. Arch. Bd. **35**, 1885, p. 516. — Tollens, Chem. Ztg. 1889, Nr. 39; Liebigs Annalen Bd. **155**, 1889, p. 217. Alle drei Publikationen handeln über Phenylhydrazin. — P. Guttmann, B. kl. W. 1889, p. 437. — Oestreicher, ibid. p. 728. — Th. Zerner, Wiener med. W. 1889, Nr. 4. — P. Ziegler, Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. **45**, 1889, p. 363. — Renvers, D. m. W. 1889, p. 964. — Filehne, Virch. Arch. Bd. **117**, 1889. Alle diese Mitteilungen beziehen sich auf Pyrodin. — Kobert & Unverricht, D. m. W. 1890, Nr. 2 (über Orthin). — Heinz, Virch. Arch. Bd. **122**, 1890, p. 12. — Drobner, Wiener med. Presse 1892 (Phenylhydrazinlävulinsäure. — Roos & Rosenbaum D. Med. Ztg. 1892, p. 569 u. 1083 (Agathin). — Ilberg, D. m. W. 1893, Nr. 5. — Badt, ebenda, Nr. 15 (über dasselbe). — R. du Bois-Reymond & Thilo, B. kl. W. 1892, p. 774 (Hydrazine machen Ekzeme). — Lazzaro, Virch. Jbt. 1893, I, p. 374 (Wirk. des Hydrazins). — Dario Baldi, Archivio di farmacologia e terap. **1**, fasc. 8 u. 9, 1893 (Hydrazin). — Arth. Jordan, Dorp. Arb. **11—12**, 1895, p. 253. — Borissow, Z. f. physiol. Ch. Bd. **19**, 1894, p, 499. — Rud. Poduschka, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 66. — Jul. Pohl, ebenda Bd. **48**, 1902, p. 375. — L. Lewin, Compt. rend. **133**, 1901, p. 599; Z. f. Biol. Bd. **42**, 1901, p. 107.

5. Reduzierende Amine und Diamine.

In ähnlicher Weise wie die Hydrazinverbindungen wirken eine ganze Anzahl Aminverbindungen.

1. Das schon S. 41 besprochene **Hydroxylamin** NH_2OH und seine Salze schliessen sich in ihren reduzierenden Wirkungen den Hydrazinverbindungen eng an, d. h. sie veranlassen ebenfalls ausgedehnte MetHb-Bildung und alle oben besprochenen Folgeerscheinungen derselben. Bei der therapeutischen Verwendung dieser Sub-

stanzen sollte man dies nie vergessen. In grösseren Dosen wird alles Protoplasma davon abgetötet, und daher bezeichnet Löw das Hydroxylamin wie das Hydrazin geradezu als Protoplasmagift und Bruno Hofer empfiehlt es zum Abtöten von kleinen Tieren. Im Organismus wird es nach Binz zu Nitrit oxydiert, welches aber auch noch giftig ist (vergl. S. 40). Im Harn erscheint nach Pohl wie bei der Verg. mit Hydrazin regelmässig Allantoin.

Lit. G. Bufalini, Annali univ. di med. vol. **259**, 1882. p. 97; Annali di chim. med. farm. Luglio 1885, p. 465. — O. Loew, Pflüg. Arch. Bd. **35**, 1885, p. 516. — Carlo Raimondi & Giac. Bertoni, Annali di chim. med. farm. 1885, p. 39. — H. Leber, Toxikol. Unters. über die Wirkung des Hydroxylamins. Inaug.-Diss. Erlangen 1888. — C. Binz, Virch. Arch. Bd. **113**, 1888, p. 1. — Bruno Hofer, Ztschr. f. wiss. Mikroskopie Bd. **7**, 1890, p. 318. — v. Vorkampff-Laue, l. c. p. 40. — F. Falk, Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 456. — Pohl, ebenda Bd. **48**, 1902, p. 371. — Die übrige Lit. ist schon S. 44 angeführt worden.

2. Die Salze des **Toluylendiamin** $C_6H_3(NH_2)_2CH_3$ [1:2:4] haben zwar kein praktisches Interesse, aber ein recht grosses theoretisches. Dieselben wirken extra corpus auf Blutkörperchen nach Stadelmann weder zerstörend noch methämoglobinbildend ein. Im Organismus der Pflanzen- und Fleischfresser veranlassen sie aber eine hochgradige Einschmelzung der Blutkörperchen in der Leber und eine dadurch bedingte Pleiochromie, welche sehr genau untersucht worden ist und einiges Interesse hat. Nach Kunkel bewirkt nicht das Tol. an sich, sondern ein Umwandlungsprodukt desselben die Blutzersetzung. Stadelmann nimmt bei der von mir S. 288—290 bereits besprochenen Phosphorverg. beim Hund drei Stadien der Gallenveränderung an. Im ersten Stadium handelt es sich um vermehrte Gallenfarbstoffbildung und -ausscheidung; im zweiten wird die Galle hell, schleimig, trübe und ausserordentlich zäh und dickflüssig; im dritten finden wir wieder vermehrte Gallenfarbstoffausscheidung, da die Konsistenz wieder normal geworden ist. Dieselben drei Stadien kommen nun nach Stadelmann bei der Tol.-Verg. auch vor, nur tritt das zweite etwas rascher ein. Es handelt sich bei beiden Giften nach dem genannten Autor im zweiten Stadium um eine Hypersekretion der Schleimdrüsen der grösseren Gallengänge. Die Ausscheidung der Gallensäure ist in allen drei Stadien vermindert. Während also Stadelmann ohne weiteres zugiebt, dass bei der in Rede stehenden Verg. Blutfarbstoff in der Leber eingeschmolzen wird, bestreitet er, wie schon gesagt, dass extra corpus eine Einwirkung von Tol. auf Blut oder Blutfarbstoff stattfinde. Diese Ansicht ist nicht von allen Autoren anerkannt worden. Namentlich Afanassiew giebt an, dass das Mittel direkt Blutkörperchen zerstört, dass man diese Wirkung sowohl intra corpus als extra sehr leicht nachweisen kann, und dass sich durch diese Elementarwirkung alle Folgeerscheinungen erklären. Mein Schüler Mohrberg konnte weder die Angabe von Afanassiew noch die von Stadelmann ganz bestätigen; er fand, dass extra corpus das Tol. keine auflösende Wirkung auf Blutkörperchen ausübt, dass es aber in den der Form nach unveränderten Blutkörperchen MetHb-Bildung hervorruft. Im Tierkörper hat die MetHb-Bildung durch unser Gift auch Dragendorff wahrgenommen. Lapicque &

Vast fanden unabhängig von Mohrberg, dass das Tol. die Blutkörperchen der Hauptsache nach nicht auflöst, sondern krank macht, den Farbstoff in ihnen umwandelt und ihre Widerstandsfähigkeit gegen die einschmelzende Funktion der Leber, Milz etc. für 24 Stunden herabsetzt. So wird es verständlich, dass Hunde mit Eckscher Fistel, d. h. ohne Leberkreislauf sich gegen Tol. resistenter verhalten als normale Hunde (Rothberger & Winterberg). Dass die Leber bei der Tol.-Verg. ebenfalls geschädigt wird, kann nicht wundernehmen. Nach de Luca wird erst das Protoplasma und dann der Kern der Leberzellen zerstört. Hamburger sah auch in den Fundusdrüsen des Magens degenerative Vorgänge. Vielleicht hängen diese Organveränderungen mit dem von R. Meyer nachgewiesenen Sinken der Alkalescenz des Blutes zusammen. Die Farbe des Blutes sah Meyer braunschwarz werden. Genug, alle Autoren sind darüber einig, dass in der That im Tierkörper durch Tol. direkt oder indirekt Blutfarbstoff, der ja Eisen enthält, zu Grunde geht. Da der dabei entstehende Gallenfarbstoff eisenfrei ist, so muss eine Hämosiderinablagerung im Organismus entstehen. In der That betonen Engel & Kiener, dass die konstanteste Wirkung des Tol. die Ablagerung eines eisenhaltigen Pigmentes in Knochenmark, Milz und Leber ist; ja es könne dieses Pigment auch im Harn vorkommen, während Hämoglobin und Methämoglobin darin nach Stadelmann nur nach sehr grossen Dosen unseres Giftes auftreten, und zwar bei Katzen fast nur Hb, bei Hunden Hb und MetHb. Die Siderose der Organe hat Tirmann bestätigt (Leber, Milz, Leukocyten). Im Harn des Hundes kommt es nach Engel & Kiener ausserdem zur Ausscheidung enormer Mengen von Fett. Bei chron. Verg. bleibt der Harn normal, aber es kommt zu Ablagerung sehr reichlicher Mengen des genannten Eisenpigmentes in der Milz (in Pulpa und Fasergerüst); in den Nieren und in den abdominellen Lymphdrüsen.

Lit. E. Stadelmann, Arch. exp. P. Bd. **14**, 1881, p. 231; Bd. **16**, 1883, p. 118; Bd. **23**, 1887, p. 427. — Derselbe, Der Ikterus etc. p. 117. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 326. — Minkowski & Naunyn, ebenda Bd. **21**, 1886, p. 30. — M. Afanassiew, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **6**, 1883, p. 318. — Engel & Kiener, Compt. rend. T. **105**, 1887, p. 465. — Carl Mohrberg, Dorp. Arb. Bd. 8, 1892, p. 20. — Hamburger, Waldeyers Arch. Bd. **34**, 1889, p. 225 (mit Abb.). — G. de Luca, Internat. med. Kongress zu Rom 1894. — Joh. Tirmann, Görbersdorfer Veröff., hsgbn. von R. Kobert, Bd. **2**, 1898, p. 153. — L. Lapicque & A. Vast, Compt. rend. **128**, 1899, p. 1244; Compt. rend. de la soc. de biol. **51**, 1899, p. 368. — Rothberger & Winterberg, Z. f. exp. P. u. Ther. Bd. **1**, 1905, p. 312.

3. Von **Phenylendiamin** $C_6H_4NH_2NH_2$ existiert eine Ortho-, eine Meta- und eine Paraverbindung. Das Para- und das Metaphenylendiamin wurden S. 653 u. 654 bereits erwähnt. Dem dort Gesagten ist nur zuzufügen, dass alle drei Substanzen auf Blut zersetzend einwirken. Wenn Puppe sagt, dass das Paraphenylendiamin im Reagenzglas aus Blut saures Hämatin bildet, so ist dies, wie schon Kunkel hervorgehoben hat, nur für das käufliche saure Präparat zutreffend. Die neutralisierten Substanzen bilden lediglich MetHb. Die Haut ist für aufgepinselte Lösungen durchgängig. Nach Subkutaninjektion der Paraverbindung findet sich schwarzbraune Verfärbung um die Einstichstelle und schwarzbraune Thromben in den benach-

barten Gefässen. Die Anwendung als Haarfärbemittel ist unbedingt für den Menschen gefährlich.

Lit. Den schon S. 654 angeführten Arbeiten sind noch die folgenden zuzufügen. Puppe, Vj. f. ger. M. [3 F.] Bd. 12, 1896, Suppl. p. 116. — Pollak, W. kl. W. 1900, Nr. 31; Inn. Cbl. 1900, Nr. 38. — Matsumoto, Ueber die Giftwirkung des Paraphenylendiamins. Diss. Würzburg 1901. — E. Erdmann, Schweizer Wchschr. f. Chem. u. Pharm. 1904, Nr. 50 (Nachw.).

4. Das aus dem Steinkohlenteer im grossen dargestellte, aber auch im Tieröl enthaltene **Anilin** ist seiner Formel nach Amidobenzol $C_6H_5NH_2$ und kann als das Reduktionsprodukt des noch zu besprechenden Nitrobenzols angesehen werden. Es ist eine farblose, dicke, als Anilinöl bezeichnete, in der Kälte bei — 8° erstarrende Flüssigkeit von aromatischem Geruch, in Wasser etwa 3%ig löslich. Es verdampft schon bei gewöhnlicher Temperatur etwas, siedet aber erst bei 182° C. Es reagiert neutral. In Alkohol und Aether ist es leicht löslich. Das in der Farbentechnik in ungeheuren Mengen verwendete rohe Anilinöl enthält stets beträchtliche Mengen des später zu besprechenden Toluidins, sowie auch von Xylidin. Die Salze des Anilins sind gut krystallisierbar, spalten aber in wässriger Lösung freie Säure ab. Verg. durch Anilin kommt namentlich bei Arbeitern in Farbfabriken durch Einatmen der Dämpfe sowie durch häufige Benetzung der Haut mit Anilinlösungen vor. Den ersten berichtete Letheby 1863, aus welcher Zeit auch die ersten Tierversuche (von Ollivier & Bergeron) stammen. Selbst eine tödlich verlaufene Verg. liegt bereits vor. Einen allerdings nicht tödlich verlaufenen Selbstmordversuch mit Trinken von 10 g Anilinöl beschrieb 1888 Dehio. Die ärztliche Verwendung von Anilinsalzen als Fiebermittel hat man nur kurze Zeit beibehalten. Die seit kurzem in der ohrenärztlichen Praxis aufgekommene Verwendung eines anilinölhaltigen Gemisches zur lokalen Anästhesie der Mittelohrschleimhaut hat auch bereits zu einer Verg. geführt. Sehr merkwürdig ist, dass selbst das Tragen von Stiefeln, welche mit einem anilinölhaltigen Gemisch gefärbt worden waren, zu einer schweren akuten Verg. Anlass gegeben hat.

Wirk. Das An., welches wie die Pikrinsäure, nur viel schwächer als diese, die Elementarwirkung Eiweiss zu koagulieren besitzt, ist, wie Ollivier & Bergeron schon 1863 fanden, ein Blutgift, ausserdem aber auch, wie Bergmann 1865 fand, ein Gift, welches das Centralnervensystem reizt und lähmt. Die Blutwirkung, welche die Untersuchung der Einwirkung auf das Nervensystem sehr erschwert, ist kompliziert. Dass es wirklich zur MetHb-Bildung kommt, konnte Fr. Müller an dem von ihm beobachteten Pat. schon intra vitam nachweisen. Im Reagenzglas lässt sich der Versuch mit Hundeblut und Anilinwasser ohne weiteres vormachen. Dass die roten Blutkörperchen missgestaltet werden und zerfallen, ist leicht nachzuweisen. Beide Momente bewirken eine Herabsetzung des Gehalts des Blutes an disponiblem Sauerstoff und dadurch Cyanose. Zu alledem kommt aber noch die von R. v. Engelhardt gefundene Umwandlung des Anilin in Anilinschwarz oder eine diesem ähnliche wasserunlösliche Verbindung, welche in Form schwarzblauer Körnchen in jedem Bluts-

tropfen und im Harn auf der Höhe der Verg. nachweisbar ist und eine ausgesprochene Blausucht bedingt. Die Entgiftung des Organismus geht, wie Schmiedeberg fand, durch teilweise Oxydation und Parung, d. h. durch Bildung von Paramidophenolätherschwefelsäure, vor sich, welche als Alkalisalz im Harn erscheint. In schweren Fällen ist daneben unverändertes Anilin vorhanden. In geringem Grade geht im Organismus auch eine Bildung von Fuchsin, d. h. von salzsaurem Rosanilin vor sich; wenigstens will Leloir diese Substanz im Harn nachgewiesen haben, und auch v. Engelhardt stellt die Bildung derselben nicht in Abrede. Auch die Bildung von Anilinschwarz ist eine Entgiftung, denn dieses wirkt weit weniger giftig. — Lokale Reizwirkung für die Schleimhäute besitzt Anilin so gut wie nicht. — Nach Liebreich & Posner ist toluidinfreies Anilinöl sogar fast ungiftig, und zwar nicht nur beim Einatmen, sondern selbst bei innerlicher Darreichung. Gegen diese Annahme spricht die von Fr. Müller mit Recht betonte Aehnlichkeit der Wirkungen des Anilins uud des Acetanilids.

Sympt. Eingenommensein des Kopfes, Schwäche, Taumeln, Stöhnen, Röcheln, Cyanose, Blausucht, Dyspnöe, Sinken der Temperatur, Schüttelfrost, Pupillenerweiterung, Amblyopie, Verkleinerung des Gesichtsfeldes, peripheres Skotom. Der Puls wird klein und frequent, die Haut feucht und kalt. Dazu kommt Sopor, Koma, Konvulsionen. Der mit Kunsthilfe entleerte Harn ist braunrot, kann aber eiweissfrei sein. Im Dehioschen Falle war er braunschwarz und enthielt spärliche hyaline Cylinder. v. Engelhardt konnte auch reichlich MetHb im Harn seiner Tiere nachweisen, sowie sogen. Tröpfchen. Der Pat. riecht intensiv nach Anilin. Selbst wenn das Gift nur eingeatmet worden war, können wiederholt stark nach Anilin riechende Massen erbrochen werden. Lungenkranke werden von der Einatmung schwerer geschädigt als Gesunde. Speichelfluss wurde bei Menschen und Tieren nach jeder Art der Beibringung beobachtet. Die willkürliche Muskelthätigkeit und die Hautsensibilität können stark herabgesetzt, ja ganz aufgehoben sein. Das Blut zeigt die schon oben erwähnten Eigentümlichkeiten. Die Besserung kann unter profusem Schweissausbruch und ikterischer Verfärbung des Körpers eintreten. Die Rekonvalescenz kann 5 Wochen dauern. War das Gift äusserlich appliziert, so können sich Ekzeme der betreffenden Körperstellen ausbilden. Unter die äusserlichen Vergiftungen müssen wir auch folgenden schon oben kurz erwähnten, von Rindfleisch berichteten Fall rechnen. Ein junger Mensch erkrankte während eines Maskenballes unter Kopfschmerzen, Schwindel, Uebelkeit, Mattigkeit, Erbrechen, Cyanose, Bewusstlosigkeit und Zuckungen in den Extremitäten. Noch nach 15 Stunden bestand Dyspnöe, tiefe Somnolenz und dunkelgraue Verfärbung der „extremen Bezirke" der Haut und der Schleimhäute. Die Blutuntersuchung ergab polynukleäre Leukocytose und Zerfall von roten Blutkörperchen. Die Vergiftung war zu stande gekommen durch Tragen von Schuhen, welche kurz vorher mit einem eine dunkle Farbe enthaltenden Anilinöl innen und aussen gefärbt worden waren, und noch stark darnach rochen. Kurz vorher war in Frankreich ein analoger Fall beschrieben worden. Die bei dem oben besprochenen Falle beobachteten Zuckungen

sind bei Menschen selten, während sie bei Tiervergiftungen häufig auftreten. Der Blutdruck wird bei Tieren nach der Einspritzung des Giftes erst erhöht, dann erniedrigt. Letzteres Stadium bekommen wir bei unseren Patienten gewöhnlich zu sehen. Es handelt sich um Parese der Vasomotoren und bei grossen Dosen auch um Herzschwäche. Im Harn von Menschen wurde Anilin, Paraamidophenol, gepaartes Paraamidophenol, ein dunkler Farbstoff, Hämoglobin, Methämoglobin, Urobilin (sehr reichlich) nachgewiesen. Brat betont, dass im Harn der Anilinarbeiter ein linksdrehender Körper und in schwereren Fällen MetHb vorkommt. Auch Gallenfarbstoff wäre zu erwarten. Die stets vorhandene reduzierende, aber nicht vergärbare Substanz dürfte meist lediglich das Paraamidophenol sein. — Manche Autoren reden bei Arbeitern von Anilinkachexie, Hirt und Brat von chronischem Anilinismus, welcher sich ausspricht in Kopfschmerz, Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen, Schwindel, Taumeln, Aufstossen, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Blässe, Dyspnöe, Blasenstörungen, Methämoglobinurie, polymorphen Hautausschlägen, Photophobie, Amblyopie und allgemeiner Müdigkeit. Der Schweiss solcher Patienten soll rotviolett sein können.

Die **Dos. let.** liegt unter 25 g. An dieser Dose starb ein Mann; jedoch würde er wohl auch an weniger gestorben sein.

Sekt. Der Befund ähnelt dem beim Pyrogallol besprochenen und dem beim Nitrobenzol zu besprechenden, nur kann der Darmkanal ziemlich intakt sein. Dafür kommt hier die Imprägnation des ganzen Körpers mit den gebildeten Farbstoffen hinzu. Der Nierenbefund kann an chlorsaures Kalium erinnern. Müller fand in seinem Falle die Venen stark gefüllt und reichliche kleinere Blutaustritte in den verschiedensten Organen. Silbermann redet von einer multiplen Kapillarthrombose; aber Falkenberg konnte sich von der Anwesenheit von Gefässverlegungen weder in den grösseren Gefässen, noch in den kleineren, noch in den Kapillaren überzeugen. Wrzodek, Horoszkiewicz & Rzegorinski betonen, dass bei akuter Verg. von Tieren der anatomische Befund negativ sein kann.

Ther. Frische Luft, Einatmung von komprimiertem Sauerstoff, Aderlass, Transfusion, Magenwaschung, alkalische Kochsalzinfusion. Die in Büchern meist empfohlenen Excitantien, wie Aether, nützen nichts. Prophylaktisch ist in den Fabriken sehr viel zu thun; man ventiliere die Räume, lasse die Arbeiter Schutzmasken tragen, verhindere Beschmutzung der Haut und der Kleider etc.

Nachw. Man destilliert nach Zusatz von KOH die zu untersuchenden organischen Massen mit Wasser und schüttelt das Destillat mit Aether aus, der beim Verdunsten Tröpfchen hinterlässt. Die wässerige Lösung des Anilins und seiner Salze wird von wenig Chlorkalk oder unterchlorigsaurem Natron blau oder violettblau gefärbt; später wird das Gemisch rot. Ebenso bringt Säurezusatz einen Umschlag ins Rote hervor. Ein Tropfen Schwefelammon färbt gleichfalls rot. Schwefelsäure und Kaliumbichromat färben das An. schön blau. Kairin mit ClH und Kaliumnitrit vermischt, färbt es ebenfalls blau. Bromwasser fällt Anilinlösungen fleischrot. Beim Erhitzen von Anilin mit Chloroform und Kalilauge entsteht sehr stark wirkendes Phenylisonitril. Zum Schluss bleibe nicht unerwähnt, dass nach Letheby, Ollivier, Bergeron und Filehne der Nachw. von Anilin in der Leiche noch keineswegs beweist, dass

diese Substanz als solche eingeführt worden war, da sie durch Reduktion aus Nitrobenzol entstanden sein kann. Ich verweise darüber auf die eingehenden Angaben von Filehne.

Lit. Schuchardt, Virch. Arch. Bd. **20**, 1861. — Letheby, Proceed. of the Royal Soc. London 1863, part 3, p. 550 (handelt auch vom Nitrobenzol). — Ollivier & Bergeron, Journ. de la physiol. **6**, 1863, p. 369. — Charvet, Ann. d'hyg. publ. [2 sér.] **20**, 1863, p. 281. — Bergmann, Prager Vjschr. **22**, 1865, Heft 4 (über Anilinfarben). — Sonnenkalb, Anilin und Anilinfarben. Leipzig 1864. — Starkow, Virch. Arch. Bd. **52**, 1871, p. 164. — Häussermann & Schmidt, Vjschr. f. ger. Med. Bd. **29**, 1877, p. 307. — Filehne, Arch. exp. P. Bd. **9**, 1878, p. 348. — Schmiedeberg, ebenda Bd. **8**, 1878, p. 10. — Grandhomme, ibid. Bd. **32**, 1880, p. 290 (Verg. aus den Höchster Farbwerken). — Leloir, Gaz. méd. de Paris 1880, p. 49. — Fr. Müller, D. m. W. 1887, p. 27. — K. Dehio, B. kl. W. 1888, Nr. 1. — Roderich v. Engelhardt, Beiträge zur Tox. des Anilins. Inaug. Diss. Dorpat 1888. — Ew. Krefting, Beiträge zur Kenntnis der Anilinverg. Diss. Würzburg 1890. W. Falkenberg, Virch. Arch. Bd. **123**, 1891, p. 573. — H. Reinhard, Chem.-Ztg. 1893, Nr. 24, p. 413 (Zerlegung des Anilinrohöls in seine Komponenten). — R. Nietzki, Chem. Ber. **27**, 1894, p. 3263 (Chlorkalkreaktion des Anilins). — Frank & Beier, M. m. W. 1897, Nr. 3. — H. Brat, D. m. W. 1901, Nr. 19 u. 20. — Courtois-Suffit, Gaz. des hôp. 1900, Nr. 138, p. 1479. — Delore, Lyon méd. 1901, 11. févr., p. 296. — Rindfleisch, D. m. W. 1902, Vereinsbeilage Nr. 26, p. 201. — W. Cowl & E. Rogovin, Arch. An. u. Phys. 1904 (Nutzen des Sauerstoffs bei Anilinverg.). — M. Sugar, Arch. f. Ohrenhk. Bd. **62**, 1904, p. 248 (Verg. mit Anilinöl vom Ohr aus).

5. Die Dämpfe des **Methylanilins, Aethylanilins** und **Amylanilins** erzeugen bei Fröschen in kleinen Dosen Benommensein, in grösseren Verlust der Motilität, Aufhören der Reflexerregbarkeit und Atemstillstand bei intakter Herzaktion. Krämpfe treten nicht auf oder nur als fibrilläre Zuckungen. Diesen von Jolyet & Cahours gemachten und von Lazzaro bestätigten Angaben ist hinzuzufügen, dass die Blutwirkungen der substituierten Aniline nach Vittinghoff der des Anilins analog sind, ja sie z. T. übertreffen. **Dimethyl-** und **Diäthylanilin** machen ausserdem wie Kurare Lähmung der peripheren Enden der motorischen Nerven (Harnack). **Diphenylamin** $NH(C_6H_5)_2$ und **Benzylanilin** und deren Salze machen bei Fröschen langsam allgemeine Lähmung, werden von Warmblütern aber in Grammdosen zunächst ertragen, um die Tiere später an Marasmus zu Grunde gehen zu lassen. Wie weit subakute Blutschädigung dabei mitwirkt, ist unbekannt. — Das **Amidodiphenyl** $C_6H_5C_6H_4NH_2$ tötet nach Klingenberg Hunde unter starker MetHb-Bildung.

Lit. Jolyet & Cahours, Compt. rend. **56**, 1863, p. 1131. — Harnack, Arch. exp. P. Bd. **7**, 1877, p. 127. — Babel, Revue méd. de la Suisse rom. 1890, p. 329 u. 389. — Vittinghoff, Ueber substituierte Aniline. Diss. Marburg 1894. — Klingenberg, Virch. Jbt. 1891, I, p. 177.

6. Das **Toluidin** ist das Amid des Methylbenzols, d. h. des Toluols. Es existiert in 3 Modifikationen, d. h. als **Ortho-, Meta-** und **Paratoluidin.** Das gewöhnliche Toluidin pflegt ein Gemisch der Isomeren zu sein. Ein solches findet sich auch im rohen Anilinöl. Nach Posner & Liebreich wirkt dieses viel giftiger als Anilin und bedingt die Wirkung des Anilinöles. Einen Fall von Verg. durch Toluidin beschrieb Stark. Er betraf einen Arbeiter, welcher diese Substanz aus einem offenen Reservoir schöpfte und durch die dabei eingeatmeten Dämpfe erkrankte. Er lag 29 Stunden komatös; Lippen

und Schleimhäute des Mundes dunkelblau, ja beinahe schwarz; Puls klein, beschleunigt; Respiration stertorös, Exspirationsluft riecht stark nach Anilin, Pupillen eng; Temperatur subnormal. Auf Bittersalz hin erfolgten stark nach Anilin riechende Stühle und das Koma schwand. Aber es bestand noch Hämoglobinurie und Strangurie, sowie Oedem des Penis und Geschwüre an der Eichel. Die Strangurie bestand noch 8 Tage und die Schwäche der untern Extremitäten noch mehrere Wochen. Tierversuche mit den drei Isomeren des Toluidins stellten z. B. Gibbs & Hare an. Danach wirken alle drei Substanzen zerstörend auf Blutkörperchen und lähmen das Rückenmark und die Wärmebildung. Besonders die Metaverbindung setzt die Temperatur der Tiere stark herab. Die tödliche Dose beträgt pro kg Hund für Orthotoluidin 0,208 g, für Metatoluidin 0,125 g und für Paratoluidin 0,100 g. Diese stärkere Giftigkeit der Paraverbindung erklärt sich nach Hammerbacher und nach Treitenfeld dadurch, dass sie im Gegensatz zur Orthoverbindung im Organismus nicht gepaart wird. Der Art der Wirkung nach fand Treitenfeld, welcher die Ortho- und die Paraverbindung an Tieren prüfte, grosse Analogie mit der Wirkung des Anilins; alle drei machen Krampfanfälle und schwere Lähmungen, sowie Blutzersetzung. Die Blausucht fand Treitenfeld beim Anilin stärker als bei den Toluidinen. Stets trat die Methämoglobinbildung vor der Zerstörung der Blutkörperchen auf. Wie beim Anilin so konnte auch bei beiden Toluidinen das Auftreten schwarzblauer Pigmentschollen im Blute von dem Genannten konstatiert werden, wenn auch weniger häufig als beim Anilin. Die Ausscheidung des Orthotoluidin erfolgt nach Treitenfeld als Paraamidophenol- oder -kresolätherschwefelsäure. In dem oben erwähnten Dehioschen Falle, wo rohes Anilinöl getrunken worden war, konnte Dragendorff im Harn nur Spuren von freiem Anilin, wohl aber reichliche Mengen von freiem Paratoluidin nachweisen.

Lit. Hammerbacher, Pflüg. Arch. Bd. **33**, 1884, p. 102. — G. Dragendorff, Sitz.-Ber. d. Dorpater Nat.-Forsch.-Ges. Bd. 8, 1887, p. 213. — B. A. Treitenfeld, Beiträge zur Toxik. des Ortho- u. Paratoluidins. Diss. Dorpat 1888. — W. Gibbs & H. A. Hare, Arch. An. u. Phys. 1890, Suppl. — Starck, Ther. Mh. 1892, Juli.

7. Das **Amidophenol** $C_6H_4NH_2OH$, welches als **Ortho-**, **Meta-** und **Paraamidophenol** existiert, muss im Anschluss an das Anilin und Toluidin besprochen werden; denn diese Substanzen werden, wie wir gesehen haben, im Organismus vor der Paarung hydroxyliert und das Anilin also zu Amidophenol. Alle 3 Amidophenole haben basischen Charakter und bilden wasserlösliche neutrale Salze, die jedoch am Licht unter Bräunung sich rasch zersetzen. Noch weniger haltbar sind ihre Lösungen. Am haltbarsten ist noch das saure weinsaure Paraamidophenol. Da eine grosse Anzahl von künstlichen Fiebermitteln sich vom Paraamidophenol herleitet, hat gerade dieses für uns besondere Bedeutung. Es ist im Gegensatz zum Anilin bei Pflanzenfressern innerlich relativ ungiftig. Hinsberg & Treupel, sowie Weigel konnten nämlich von den Salzen dieser Substanz Mengen von über 3 g pro kg Tier Kaninchen in den Magen einführen, ohne dass schwere Vergiftung eingetreten wäre. Bei Patienten mit Typhus und Pneumonie sah v. Mering jedoch bereits nach Dosen von 0,5 g

Temperaturkollaps, Frostschauer, starke Schweisse und einmal auch Cyanose eintreten. Der Mensch ist also pro kg gerechnet mehrere hundert Male empfindlicher als das Kaninchen. Bei subkutaner und intravenöser Einführung ist das Mittel bei allen Tierarten wirksam, und zwar als Ortho- und als Paraverbindung. Es kommt zu Krämpfen mit folgender zentraler Lähmung und zu Methämoglobinbildung. Beim Hunde treten schon nach nicht letaler Dose Speichelfluss, Thränenfluss, Konjunktivitis, Erbrechen, Diarrhöe und Beimengung von Zersetzungsprodukten des Blutes zum Harn auf. Im Harn erscheinen beide Substanzen als gepaarte Schwefelsäuren.

Nachw. Versetzt man eine stark salzsaure Lösung des Paraamidophenols erst mit einigen Tropfen gesättigter wässriger Phenollösung, dann mit Chromsäure und endlich mit Ammoniak, so entsteht Indophenol $C_6H_4O.N.C_6H_4OH$, welches in Alkalien und Ammoniak mit blauer und in Alkohol mit roter Farbe löslich ist. Der Harn muss zur Anstellung dieser Reaktion natürlich erst mit Mineralsäure gekocht werden, um das Amidophenol frei zu machen.

Lit. Baumann & Herter, Z. f. physiol. Ch. Bd. **1**, 1877, p. 253. — Dario Baldi, Lo Sperimentale 1887, sett. p. 302. — Eugen Weigel, Toxikologisches über das Orthoamidophenol. Diss. Würzburg 1890. — v. Mering, Ther. Mh. 1893, p. 580. — Hinsberg & Treupel, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 216. — Treitenfeld, siehe oben.

8. Von **Derivaten des Amidophenols** nenne ich kurz die folgenden. Das **Acetylparaamidophenol** und das **Diacetylamidophenol** sind relativ ungiftig und wirken am Menschen entfiebernd, stehen aber hinter anderen Fiebermitteln sehr zurück. Nach dem ersteren sahen Hinsberg & Treupel beim Hunde stets noch reichlich MetHb-Bildung im Blute auftreten. Bei Ersatz des H der Hydroxylgruppe durch Alkyle und Einfügung eines Acetyls in die Amidgruppe des Paraamidophenol entsteht das **Methacetin** $C_6H_4\begin{cases}OCH_3\\NH.COCH_3\end{cases}$ und das **Acetphenetidin** oder **Phenacetin** $C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\NH.COCH_3\end{cases}$, von denen das erstere noch deutliche MetHb-Bildung macht; letzteres ruft am Hunde nur noch schwache und am Menschen meist gar keine Blutzersetzung mehr hervor, wofern man die zur Entfieberung oder als Antineuralgicum nötige Dose nicht überschreitet. Ueber die bei diesem wie bei allen folgenden Fiebermitteln beobachteten Nebenwirkungen sei auf die erschöpfende Zusammenfassung von Lewin verwiesen. Ich begnüge mich anzuführen, dass es septische Prozesse giebt, bei denen die Blutkörperchen viel leichter der Methämoglobinbildung und dem Zerfall unterliegen als bei anderen Kranken. In einem solchen Falle sah Krönig bei einem 16jährigen Schriftsetzer nach einem Gramm Phenacetin unter schwerster Blutzersetzung den Tod eintreten. Eine chronische Phenacetinverg. mit Petechien und grösseren Blutextravasaten an den Unterschenkeln und mit Geschwürbildung beschrieb soeben Hirschfeld. Im Harn erscheint das Phenacetin zum kleineren Teile frei, zum grösseren als gepaarte Schwefelsäure; daneben kann eine linksdrehende und reduzierende Substanz vorhanden sein. Ueber **Methylphenacetin, Aethylphenacetin, Propylphenacetin, Isopropylphenacetin, Butylphenacetin** und **Amylphenacetin** sei auf Hinsberg & Treupel verwiesen. In diesen Stoffen

ist das zweite H-Atom des Amidrestes durch Methyl, Aethyl etc. ersetzt. Betreffs einiger anderen Derivate finden sich bei v. Mering Angaben. Dieser Forscher lenkte zuerst die Aufmerksamkeit der Kliniker vom Phenacetin ab auf das im Phenacetin steckende noch nicht acetylierte **Phenetidin** $C_6H_4<^{OC_2H_5}_{NH_2}$, welches er in Form des salzsauren, weinsauren und salicylsauren Salzes an Fieberkranken prüfte, aber wieder verliess, da es zu jäh wirkte und Cyanose hervorrief. Es wurde jedoch der Ausgangspunkt der Darstellung weiterer Fiebermittel. An Kaninchen hatte Fr. Müller das Phenetidin schon 5 Jahre vor v. Mering geprüft und relativ harmlos gefunden, nach Braatz & Heuck soll es jedoch bei längerer Darreichung an Tiere schwere Nephritis hervorrufen. Uebereinstimmend geben alle Forscher an, dass durch Eintritt von Säureradikalen in das Molekül des Phenetidin dessen Giftigkeit gemindert, die antipyretische Brauchbarkeit aber erhöht wird. So ist ja schon das Phenacetin als Acetylphenetidin auffassbar. Durch Eintritt des Milchsäureradikals entsteht das Lactophenetidin oder **Lactophenin.** Nach Gebrauch dieses Mittels ist relativ häufig Ikterus beobachtet worden. So berichtete Laache noch kürzlich über 20 Fälle, die aus verschiedenen Gründen mit Lactophenin behandelt worden waren. Es handelte sich nur um erwachsene, kräftige und fieberfreie Patienten. Bei 9 derselben trat Ikterus nach Gebrauch von durchschnittlich 27 Gramm, verteilt auf 9 Tage auf. Die erste Wirkung des Medikaments zeigte sich sehr bald als eine dunkle Färbung des Harnes. Die Krankheit war in den meisten Fällen (77,7%) mit einem akut vorübergehenden Fieber mit typischer Kurve (ähnlich dem Fieber bei Tuberkulinreaktion) verbunden. Einer der 20 Patienten bekam nicht Ikterus, aber dasselbe typische Fieber und eine dunkle Portweinfärbung des Harnes, der dagegen keine Gmelins Reaktion gab. Alle übrigen positiven Fälle gaben Gmelins Reaktion; auf Gallensäuren im Harn wurde nur in zwei Fällen untersucht, beide Male mit Erfolg. In 7 der positiven Fälle waren die Stühle mehr und weniger entfärbt, während in den 2 anderen Fällen die normale Gallenfarbe vorhanden war. Der Ikterus konnte daher in diesen 2 Fällen schwerlich als Folge eines Gastroduodenalkatarrhs erklärt werden, der ja sonst eine so häufige Medikamentwirkung ist, ohne von Ikterus begleitet zu werden. — Laache meint daher, den Laktopheninikterus durch einen toxischen Einfluss auf die Leberzellen selbst erklären zu können. Die vorhandene Gallenretention liesse sich, glaubt er, in diesem Falle als sekundär und auf einem descendierenden Prozess von den kleinen nach den grossen Gallenwegen hin fortschreitend auffassen. Von Verbindungen der Zitronensäure mit dem Phenetidin kommen zwei zur Verwendung an Menschen, das **Apolysin** und das **Citrophen.** Im letzteren ist die Säure mit 3 Phenetidingruppen in Verbindung getreten. Während das Apolysin in der Ungefährlichkeit etwa dem Laktophenin gleich steht, wurde das Citrophen von Treupel und anderen als weit giftiger befunden. Bei Tierversuchen soll daraus Paraamidophenol abgespalten werden und den Darm, das Blut und die Niere schwer schädigen. Als **Malakin** bezeichnet man die relativ harmlose Salicylverbindung des Phenetidin, während der analog verwendete Salicylsäureester des Acetylparaamidophenols als **Salophen**

in den Handel kommt. Er entfaltet im wesentlichen Salicylsäurewirkungen. Als **Phenokoll** bezeichnet man das salzsaure Glykokoll-Phenetidin; es hat analoge Wirkungen wie Phenacetin. Das durch Eintritt des Ameisensäureradikals in das Phenetidin entstehende **Formphenetidin** wirkt nach Jansen entzündend auf den Verdauungstraktus und darf daher an Patienten nicht verabfolgt werden.

Nachw. Bei Phenacetingebrauch findet man nach Fr. Müller im Harn das Mittel meist nicht unverändert, wie schon oben (S. 792) erwähnt wurde, dagegen im alkalischen Aetherauszug des Harns Phenetidin. Führt man dieses in die Diazoverbindung über, so giebt dieselbe mit α-Naphthol eine prachtvoll purpurrote, mit Phenol eine gelbe Farbe. Die Reaktion wird nach Edlefsen in folgender Weise angestellt: Man kocht eine Portion des Harns, wie zum Zwecke der Indophenolreaktion, mit etwa 1/4 Vol. konz. Salzsäure 2—3 Minuten lang und lässt erkalten. Zu der abgekühlten Flüssigkeit fügt man je nach ihrer Menge 2—3 Tropfen 1%iger Natriumnitritlösung hinzu und schüttelt. Die Hälfte dieser Mischung versetzt man darauf mit 1—2 Tropfen alkoholischer (4 bis 5%iger) α-Naphthollösung und macht mit Natronlauge alkalisch: Es tritt bei Gegenwart von Phenetidin eine trotz der schon durch das Kochen mit HCl entstandenen Verfärbung des Harns deutlich erkennbare rein rote Färbung ein, die beim Ansäuern mit HCl rot-violett wird. Die zweite Hälfte der Mischung kann man mit 1—2 ccm 3%igen Karbolwassers versetzen und wieder mit Natronlauge alkalisch machen: Es tritt Gelbfärbung ein, die beim Ansäuern mit HCl in eine blassrote übergeht. Die α-Naphtholprobe scheint jedoch wegen der grösseren Färbungsintensität zuverlässiger zu sein. — Von Reaktionen des unveränderten Phenacetin nenne ich die folgenden: 1. Man kocht mit starker Salzsäure 1 Min. lang, verdünnt mit H_2O, kühlt ab, filtriert und setzt 3%ige Chromsäurelösung zu, wobei Rubinfärbung eintritt. Statt Chromsäure kann man Chlorkalk nehmen. Dieser färbt karminrot und bei Ammoniakzusatz blau. Diese Reaktion ist mit der Indophenolreaktion identisch. 2. Man erhitzt mit einigen Kubikcentimetern 10—12%iger Salpetersäure. Beim Kochen tritt Gelbfärbung und beim Abkühlen Krystallabscheidung von gelbem Nitrophenacetin ein (Autenrieth & Hinsberg). Diese Reaktion schützt vor Verwechslung mit Acetanilid und Antipyrin. 3. Millons Reagens färbt beim Kochen gelb, dann rot. 4. Bromwasser färbt Phenacetinkrystalle vorübergehend rosenrot. 5. Mandelins Reagens färbt grün (Barral). 6. Phosphormolybdänsäure giebt einen in der Hitze unlöslichen Niederschlag (Unterschied von Acetanilid).

Lit. Es kann hier nicht meine Aufgabe sein, die unübersehbare Reihe der Arbeiten über Fiebermittel anzuführen. Ich begnüge mich mit folgenden wenigen Citaten. — O. Hinsberg & A. Kast, Med. Cbl. 1887, Nr. 9. — Fr. Müller, Ther. Mh. 1888, p. 355. — Falk, ebenda 1890, p. 314. — Egb. Braatz & Heuck, Pharm. Ztg. 1891, p. 185 (Paraphenetidin). — Krönig, B. kl. W. 1895, Nr. 46, p. 998. — Langgaard, Eulenb. Realenc. Bd. **19**, 1898, p. 7. — Ad. Dennig, D. Arch. f. kl. M. Bd. **65**, 1900, H. 5—6. — F. Müller, Inn. Cbl. 1900, Nr. 1. — Et. Barral, Journ. de Pharm. et de Chim. 1904, p. 237. — Max Hirschfeld, D. m. W. 1905, Nr. 2. Alle vorstehenden Arbeiten beziehen sich auf Phenacetin. — A. Jaquet, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1894, Nr. 9. — v. Jaksch, Prager med. W. 1894, Nr. 11. — Wenzel, Inn. Cbl. 1896, Nr. 6, p. 149. — L. Hahn, D. m. W. 1898, Ther. Beitr. Nr. 3. — Witthauer, Ther. Mh. 1898, p. 3. Diese 5 Publikationen beziehen sich auf Lactophenin. — G. Gaude, Ueber die Wirkungen des Triphenins. Diss. Halle 1898. — Ueber Phesin und Cosaprin siehe Virch. Jbt. 1897, I, p. 375 u. 1898, I, p. 379. — Franz Mahnert, W. kl. W. 1889, Nr. 13, p. 251 (Methacetin). — R. Heinz, B. kl. W. 1890, Nr. 11 (über dasselbe). — Fr. Müller, Ther. Mh. 1888, p. 358 (Phenetidin). — v. Mering, ebenda 1893, p. 581 (über dasselbe). — O. Hinsberg & O. Treupel, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 216. — Schmitt, Revue méd. de l'Est 15 sept. 1892 (Methacetin). — W. Siebel, Ther. Mh. 1892, p. 31 (Salophen). — Treupel, D. m. W. 1895, p. 538 (Citrophen). — E. Schotten, Ther. Mh. 1900, Nr. 5 (Citrophen). — S. Laache, D. m. W. 1904, Nr. 49, p. 1808; Norsk. Magaz. for Lägevid. 1904, p. 997. — Lewin, Nebenmittel, dritte Aufl., Berlin 1899.

9. Das **Antifebrin** s. **Acetanilid** $C_6H_5NHCH_3CO$ ist eine neutral reagierende, in Wasser schwer lösliche Substanz. Alkohol und Aether lösen es leicht. Weindarreichung beschleunigt daher die Wirkung der Antifebrinpulver. Es besitzt bei seiner nahen Verwandtschaft zum Anilin bei Anwendung grosser Dosen alle giftigen Eigenschaften des Anilins, wie Herczel durch vergleichende Versuche dargethan hat. Seine Anwendung als Medikament muss daher eine vorsichtige sein. Bei einem Dorpater Studenten, welcher in der Trunkenheit 28 g davon genommen hatte, kam es zu Blausucht, grosser Herzschwäche, Dyspnöe, Prostration; aber es erfolgte Genesung. Im Urin konnte Dragendorff reichlich unzersetztes Antifebrin, sowie einige Spaltungsprodukte desselben nachweisen, aber weder Eiweiss noch Blut. Der günstige Ausgang wird verständlich, wenn man berücksichtigt, dass rasch Hilfe zur Stelle war. Wäre das Gift löslicher, so würden 28 g sicher letal gewirkt haben. Bei einem Würzburger Studenten, der das Mittel kaffeelöffelweise genommen hatte, kam es zu Benommenheit, Angst, stärkster Cyanose und Kleinwerden des Pulses. Trotz Abführmittel und Analeptika blieb für mehrere Tage Mattigkeit zurück. Bei einem Manne, welcher 2 Tage hintereinander je 2,0 Antifebrin eingenommen hatte, kam fast dasselbe Vergiftungsbild zu stande. In einem von Kronfeld beschriebenen Falle handelte es sich um einen 24jährigen Mann, welcher in selbstmörderischer Absicht 12 g Antifebrin einnahm. Nach einer halben Stunde Schwindel, Flimmern vor den Augen, Uebelkeit, Aufstossen, Brennen im Magen, Cyanose, Ohnmacht. Die Ther. bestand in schwarzem Kaffee, Magenauswaschung und einer Kampferinjektion. Die Cyanose bestand noch 2 Tage später. Der Blutbefund des zweiten Tages war normal. Im Harn wurde nicht einmal Eiweiss, geschweige denn MetHb entleert. Wohl aber enthielt der dunkle Harn Antifebrin. In einem von Hardy beobachteten Falle trat nach der neunten Dose von zweimal täglich 0,5 g Antifebrin plötzlich Bewusstlosigkeit und Tod ein; jedoch dürfte daran wohl kaum das Mittel allein schuld sein. Kronecker beobachtete nach neunmal 0,2 Ant., binnen 4 Tagen gegeben, intensiven Kollaps, Löwenthal nach 0,05 bei einem 1jährigen Kinde vorübergehenden Starrkrampf und J. Meyer nach 2 Dosen von je 2,0, binnen 24 Stunden gegeben, Cyanose, Klein- und Frequentwerden des Pulses, Schwindel, Benommenheit, Herzklopfen, mehrtägige Mattigkeit. Von sonstigen Symptomen, welche meist nach nur mässigen Dosen wahrgenommen wurden, nenne ich noch Zähneklappen, Zuckungen, Doppeltsehen, Mydriasis, kalten Schweiss, Halluzinationen, Delirien, Starrheit der Extremitäten, Verdrehen der Augen, Jaktationen, Tobsucht, Temperaturkollaps, Koma. Rote Hautausschläge wurden vereinzelt wahrgenommen. Dass Tuberkulöse und hochgradig Chlorotische von kleineren Dosen unseres Mittels cyanotisch und dyspnoisch werden als blutreiche Individuen, ist leicht verständlich. Lépine & Porteret behaupten, dass bei Meerschweinchen nach Einspritzung von Antifebrin unter die Haut die Muskeln um 20—28% reicher an Glykogen werden, als sie vorher waren. — Im Harn von Menschen und Tieren erscheint das Antifebrin nur nach toxischen Dosen als solches, und auch dann nur spurweise. Wie Mörner fand, geht es in Acetylamidophenolätherschwefelsäure, sowie in eine gepaarte Glukuronsäure über und er-

scheint als Salz dieser Säuren im Harn. Aus Hundeharn konnten Jaffé & Hilbert nach Eingabe unseres Mittels Oxycarbanil, d. h. ein Anhydrisierungsprodukt des Orthoamidophenols darstellen; im Kaninchenharn fanden sie Paramidophenol.

Nachw. Acetanilid als solches giebt die Reaktion von Della Cella. Man versetzt dazu die fragliche Substanz mit einigen Tropfen Merkurinitratlösung, erwärmt schwach und setzt jetzt einige Tropfen konz. Schwefelsäure zu, wobei eine Blutrotfärbung auftritt. Man beachte aber, dass Phenol, Resorcin, Salicylsäure und Gallussäure in gleicher Weise reagieren. Sicherer ist es daher, das aus Mageninhalt oder Organen durch Ausschütteln mit Aether gewonnene Acetanilid durch Kochen mit alkoh. Kalilauge zu verseifen und das dabei frei werdende Anilin nach den S. 789 gemachten Angaben nachzuweisen. Den Harn, in welchem meist weder Acetanilid noch Anilin vorhanden sind, koche man mit Salzsäure, um Amidophenol aus der gepaarten Verbindung abzuspalten, und weise dann dieses mit der S. 792 besprochenen Indophenolreaktion nach.

Lit. A. Cahn & P. Hepp, Inn. Cbl. 1886, Nr. 33; B. kl. W. 1887, Nr. 1 u. 2, p. 4 u. 26. — Fr. Müller, D. m. W. 1887, Nr. 2, p. 27. — 26 weitere Publikationen über Ac. siehe Virch. Jbt. 1887, I, p. 404. — F. Herczel, W. m. W. 1887, Nr. 31—33, p. 1021, 1057 u. 1085. — Kronecker, Ther. Mh. 1888, p. 426 (Kollaps nach Ac.). — Jaffé & Hilbert, Z. f. physiol. Ch. Bd. **12**, 1888, p. 295. — Ph. Lepine & Porteret, Compt. rend. **107**, 1888, p. 416. — Sembritzki, Ther. Mh. 1889, p. 267 (Kollaps nach Ac.). — Mörner, Z. f. physiol. Ch. Bd. **13**, 1889, p. 12. — Falk, Ther. Mh. 1890, p. 557 (Lit.). — Hartge, St. Petersb. m. W. 1890, Nr. 8. — A. Kronfeld, W. m. W. 1892, Nr. 38. — Dimsey, Brit. med. Journ. 1896, II, p. 195 (Acetanilidverg.). — Gartman & Ball, Philad. Polyclin. **6**, 1897, Nr. 38 (Acetanilidverg.). — A. Dennig, D. Arch. f. kl. Med. Bd. **65**, 1900, H. 5—6. — A. Petermann, Ann. chim. anal. applic. 1901, p. 165 (Nachw.). — Et. Barral, Journ. de Pharm. et de Chim. 1904, p. 237 (Nachw.).

10. **Gemische und Derivate des Acetanilids** haben ebenfalls Anlass zu Vergiftungen gegeben. Von Gemischen nenne ich das aus Salicylsäure, Bromammonium und 50% Acetanilid bestehende **Antinervin** von Radlauer. Es ist nicht mit Migränin, Hemikranin und Antihemikranin zu verwechseln, welche kein Acetanilid enthalten. Als **Asepsin** oder **Antisepsin** wird das **Paramonobromacetanilid** bezeichnet, welches zu Zwecken der Wundbehandlung, aber auch als Antineuralgicum angewandt worden ist. Es ist aber giftiger als Acetanilid. G. Cattani sah schon nach Tagesdosen von 0,15—0,20 g bei Pneumonikern länger anhaltende Cyanose, frequente Atmung, Kopfweh, Schwindel, Kleinwerden des Pulses, Kühle der Extremitäten, Muskelschwäche, Zittern und Strabismus eintreten. Die **Acetanilidoessigsäure** und die **Acetanilidosalicylsäure** haben beim Menschen so schwache Wirkungen, dass sie nicht zur Verwendung kommen. Bei Tieren macht erstere in grossen Dosen schwache MetHb-Bildung. Das **Methylacetanilid** $C_6H_5N(CH_3)COCH_3$ wird als **Exalgin** bezeichnet und hat namentlich in Frankreich ausgedehnte Verwendung gefunden. Nach v. Mering ist es ein leistungsvolles Antineuralgikum aber ein schlechtes Fiebermittel und, wie schon Cahn & Hepp angegeben haben, entschieden giftiger als das Acetanilid. Es macht nicht nur starke Cyanose und Kollaps, sondern auch Verwirrtheit und Krämpfe. Hepp sah derartige Erscheinungen schon nach 0,75 g auftreten. Während hier die Reizerscheinungen nur in Zucken der Extremitäten bestanden, rief in einem andern Falle 1,0 g ausser vollständiger Bewusstlosigkeit auch heftige Krampfanfälle hervor. In einem von Buisson beobachteten Falle erhielt ein an Influenza erkrankter

Mann irrtümlich am Abend innerhalb 3 Stunden 2,0 g Exalgin und am nächsten Tage nochmals 2,0 g. Der Patient wurde dadurch wie geistesgestört, klammerte sich an seinem Bette fest, indem er unter Angstgeschrei fürchtete von einem Felsen herabzustürzen. Dabei äusserste Atemnot und ausgesprochene Cyanose. Binnen 24 Stunden erfolgte Genesung. An Tieren lässt sich leicht feststellen, dass die MetHb-Bildung schon in den Blutkörperchen erfolgt (Heinz, Schmitt). — Das **Formanilid** $C_6H_5NH.COH$ macht nach Penzoldt schon in Dosen von 0,25 g beim Menschen Cyanose; das Nervensystem wird ohne vorhergehende Reizung gelähmt. Es kann daher als Arzneimittel nicht verwandt werden. — Das **Benzanilid** $C_6H_5NH.C_6H_5CO$ ist in Wasser sehr schwer löslich und wirkt aus diesem Grunde langsam. Man hat es als brauchbares Antipyretikum empfohlen; ich sah jedoch in Uebereinstimmung mit v. Mering nur sehr geringe Wirkung. — Auch **Salicylanilid** wirkt relativ schwach.

Lit. Cahn & Hepp, siehe oben. — Heinz, B. kl. W. 1890, Nr. 11. — Buisson, Bull. gén. de Thér. 1891, 15 mars. — Schmitt, Revue méd. de l'Est 15 sept. 1892. — Exalginverg., Lancet 1893, I, p. 92. — Vetlesen, Virch. Jbt. 1893, I, p. 403—404 (Exalginverg.). — Wefers, D. m. W. 1896, p. 384 (Antinervinverg.). — Penzoldt & Weber, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 310 (Säurederivate). — H. Aronson, D. m. W. 1891, Nr. 47 (Säurederivate). — Bromacetanilid, Brit. med. Journ. 1890, I, 15 febr. — Kossa, Virch. Jbt. 1893, I, p. 403 (Formanilid). — Gibbs & Reichert, Arch. An. u. Phys. 1892, Suppl., p. 259 (Formanilid). — Kahn, Jahrb. f. Kinderheilk. 1888, p. 400 (Benzanilid). — v. Mering, Ther. Mh. 1893, p. 578 (Salicylanilid).

Anhang. Ich habe in der ersten Auflage dieses Buches auch das Antipyrin zu den Giften gerechnet, welche MetHb zu bilden vermögen. Ich habe mich inzwischen davon überzeugt, dass dies nicht der Fall ist, und werde daher dieses Mittel an anderer Stelle besprechen. Dagegen gehört der Vorläufer des Antipyrins und Antifebrins, das jetzt zum Glück längst wieder vergessene **Kairin** und **Aethylkairin** durchaus hierher, da beide sehr rasch und schon bei kleinen Dosen in den roten Blutkörperchen Bildung von MetHb veranlassen. Im Harn findet sich nach v. Mering Kairinschwefelsäure und Kairinglykuronsäure neben einem grünen Farbstoffe. Der Struktur nach sind beide Stoffe Derivate des Oxychinolins. — Das vom Tetrahydrooxychinolin sich ableitende **Thallin** (Tetrahydroparachinanisol) ist eine starke Base, deren Salze ebenfalls als Fiebermittel vielfach gebraucht, aber wieder aufgegeben worden sind. Sie bilden im Reagenzglas ebenfalls MetHb und wirken im lebenden Organismus zerstörend auf die roten Blutkörperchen; auch schwächen sie das Herz. — Zum Schluss sei bemerkt, dass auch das **Chinin** und seine Salze unter Umständen Hämolyse und MetHb-Bildung hervorrufen können. Wir reden über dieses Alkaloid später noch ausführlich.

Lit. Filehne, B. kl. W. 1882, Nr. 45; 1883, Nr. 6 u. Nr. 16. — Emile Girat, Contribution à l'étude phys. et thér. du chlorhydrate de kairine. Thèse de Paris 1883, 102 pp. — Merkel, D. Arch. f. kl. M. Bd. **34**, 1883, p. 100. — v. Mering, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **7**, 1884, Suppl. p. 149. — Morochowez, Medicinskoje Obosrenje 1884, p. 928. — P. Richter, Virch. Arch. Bd. **123**, 1891, p. 118 (Experimentelles über die Entfieberung durch Kairin). — Kobert, Jahresber. der Pharmakoth. Strassburg 1885, p. 324—332 (Kairin) u. 332—335 (Thallin). — R. v. Jaksch, Wiener med. Presse 1884, Nr. 46, p. 1474; W. m. W. 1884, Nr. 48, p. 1422; Z. f. kl. M. Bd. 8, 1884, p. 442. — Arth. v. Vorkampff-Laue, Beitr. zur Kenntnis des MetHb und seiner Derivate. Diss. Dorpat 1892, p. 49 (Kairin).

6. Aromatische Nitrosubstanzen.

Allen Substanzen, welche die Nitrogruppe (NO_2) enthalten, kommen gefässerweiternde, nervenlähmende und MetHb-bildende Wirkungen zu. Die Gefässwirkung ist eine centrale und periphere; die nervenlähmende ist eine centrale, der Reizung vorhergehen kann.

1. Das **Nitrobenzol** $C_6H_5NO_2$, auch Nitrobenzin, Mononitrobenzol, Mirbanöl oder unechtes Bittermandelöl genannt, ist eine hellgelbe Flüssigkeit von angenehmem, bittermandelölartigem Geruche und niedrigem Preise. Es wird daher zum Parfümieren äusserlich ungemein viel verwendet. Nicht selten wird es mit Bittermandelöl verwechselt oder vertauscht und veranlasst dann, da es viel giftiger als dieses ist, schwere Verg. Manchmal wird es auch betrügerischerweise statt des 20—25mal teureren Bittermandelöls bei der Herstellung von Getränken verwendet, während gegen die Anwendung als Seifenparfüm in kleinen Mengen bisher nichts einzuwenden war. Da es auch für die Anilinfarbenfabrikation und die Sprengtechnik Bedeutung hat, so wird es in immer zunehmendem Umfange fabrikmässig hergestellt. Vergiftungen der Arbeiter waren dabei früher nicht selten und haben auch heute noch nicht ganz aufgehört, da schon das Einatmen der Dämpfe genügt, um toxische Erscheinungen hervorzurufen. Zu Selbstmordzwecken hat das Mittel ebenfalls schon gedient. Die Zahl der bis 1884 bekannt gewordenen Fälle von Verg. durch dieses Gift giebt Lewin auf 51 an mit 37 % Mortalität. Im folgenden Jahrzehnt sind noch etwa 100 Fälle, freilich mit viel geringerer Mortalität, hinzugekommen. So berichtete Röhl 1890 über 50—60 Fälle aus Witten, welche sämtlich in Genesung übergingen. 1895 kamen 6 Fälle von N.-Verg. in Magdeburg vor, von denen 4 Fruchtabtreibung zum Zwecke hatten.

Dos. let. Während in einem Falle 10 g, in einem andern 15 g und in einem weiteren sogar ein Liqueurglas voll Nitrobenzol (Grasselli & Giaroli) überstanden wurden, liegen auch Berichte vor, wo 20 Tropfen, ja sogar 7—8 Tropfen den Tod herbeiführten.

Wirk. Das Bild der Verg. ist von Jüdell, Filehne, Röhl und vielen anderen eingehend studiert worden. Es setzt sich zusammen aus zweierlei Symptomen, nämlich aus solchen, welche sich auf eine tiefgreifende Blutveränderung, und aus solchen, welche sich auf das Centralnervensystem beziehen. Das Blut wird unter Gestaltsveränderung und Lösung der Blutkörperchen gebräunt. Spektroskopisch ist darin neben echtem MetHb, welches zuerst von Ehlich & Lindenthal, von Tirmann und von Winternitz im Menschen- und Tierblut sicher nachgewiesen worden ist, ein zwischen diesem und dem Säurehämatin stehender brauner Körper nachweisbar, dem ein besonderer etwas mehr nach rechts hin gelegener Absorptionsstreifen zukommt, den man den Filehneschen Nitrobenzolstreifen nennt. Der Sauerstoffgehalt des Blutes soll dabei bis unter 1 % sinken, wodurch Tod unter Erstickung herbeigeführt wird. Die Wirkung auf das Centralnervensystem ist eine aus Lähmungs- und Reizungserscheinungen ge-

mischte. Die Blutveränderungen kann man extra corpus durch Mischen von N. mit arteriellem Blut nicht hervorrufen. Wie Kunkel vermutet, erfolgt der Angriff des Giftes auf den Blutfarbstoff im Stadium der stärksten Sauerstoffarmut. Jedenfalls ist so viel sicher, dass das Gift nicht etwa erst zu Anilin reduziert wird, ehe es wirksam wird; bei intravenöser Zufuhr vergiftet es momentan. Die Wirkungen auf das Blut und auf das Centralnervensystem sind von einander unabhängig. Merkwürdig ist, dass nach innerlicher Darreichung bis zum Eintritt der Wirkung 1—3 Stunden verstreichen können; ja in dem von Winternitz beschriebenen Falle, wo eine Frau zu abortiven Zwecken 10 Tropfen Mirbanöl genommen hatte, erfolgte erst 8 Stunden nach der Einnahme Ausbruch der Vergiftung (Jaktation, Bewusstlosigkeit, Cyanose). Vielleicht erklärt sich dies langsame Einsetzen der Vergiftung aus der sehr geringen Löslichkeit des Giftes in Wasser.

Sympt. Bei sehr grossen Dosen kann das Bild der Verg. ein recht symptomenarmes sein. Jolin berichtet, dass von 3 Arbeitern, welche sich aus Nitrobenzol und heissem Zuckerwasser einen Punsch gebraut hatten, 2 ohne Uebelkeit einschliefen und früh tot gefunden wurden. Meist verläuft die Intoxikation aber so wie beim dritten Arbeiter: er bekam Leibschmerzen, Erbrechen von Massen, welche nach dem Gifte rochen, auffallende Cyanose, Dyspnöe, Kieferkrämpfe, Schüttelfröste, entleerte braunen, nach bitteren Mandeln riechenden Harn. Ebenso roch sein Atem. Zuletzt verfiel er in tiefes Koma und starb gegen Morgen. Von sonstigen an Menschen wahrgenommenen Erscheinungen sind Pulsbeschleunigung, Kriebeln in den Beinen, Filzigsein der Fusssohlen, nach kurzdauernder Pupillenverengerung meist Pupillenerweiterung, Sehstörungen (Mückentanzen, Nebel, Gesichtsfeldseinengung), Papillitis, Jaktation, Delirien, heftige Konvulsionen, Trismus und Tetanus zu nennen. Die Temperatur des Körpers kann hochgradig erniedrigt sein. Das Blut zeigt ausser brauner ja braunschwarzer Verfärbung und teerartiger Beschaffenheit, Geruch nach dem Gifte, Zerfall der roten Blutkörperchen, ausgesprochene Poikilocytose, später auch Makrocytose und kernhaltige rote Blutkörperchen (Jassniger). In dem Falle von Simerka kamen symmetrische subkutane Hämmorrhagien an den Sohlen zu stande, sowie retrograde Amnesie. Die 6 von Schild veröffentlichten Magdeburger Fälle betreffen Frauen, von denen 4 das Mittel zum Zweck der Fruchtabtreibung genommen hatten. Eine dieser 4 starb an Lungenödem; bei den anderen erfolgte Abort bezw. Eintritt der Menstruation. Vom 3. Tage ab bestand Ikterus. Die Patellarreflexe waren vorübergehend gesteigert. Warfinger sah bei protrahiertem Verlaufe der Verg. auch Tremor in den unteren Extremitäten, herabgesetztes Empfindungsvermögen der Haut, Behinderung der Sprache und lokomotorische Ataxie. Die eintretenden Stoffwechselstörungen werden von Münzer & Palma mit denen nach Kohlenoxyd- und Phosphorvergiftung auf eine Stufe gestellt; sie sind durch hochgradige Steigerung des Eiweisszerfalles charakterisiert. Bleibt der Pat. einige Zeit am Leben, so kann tiefgreifender Dekubitus eintreten. Im Urin der Patienten, der sirupartig sein kann, findet sich neben dem unveränderten Gifte eine Substanz, welche Fehlingsche Lösung reduziert, nicht gärungsfähig ist und deutliche Linksdrehung

der Ebene des polarisierten Lichtes zeigt. Nach Röhl handelt es sich um eine Glukuronsäure. Neben derselben ist meist ein brauner Farbstoff vorhanden, welcher aus dem Gifte entstanden ist; Hb oder MetHb sind dagegen im Menschenharn nur ausnahmsweise vorhanden, wohl aber Eiweiss und Zylinder. Bei Tieren sah Annino den Harn schwärzlich werden infolge Gehalts an zersetztem Blutfarbstoff. Der Gehalt an Chloriden, Sulfaten und Phosphaten war sehr gering. Von an diesen Tieren wahrgenommenen Erscheinungen sei noch erwähnt, dass allgemeine Konvulsionen fehlten, während tonische und klonische Zusammenziehung der Schliessmuskeln der Lider und Trismus bestand. Der Puls war beschleunigt. Nach Kunkel hängt es von der Art der Verg. ab, ob Krämpfe entstehen. Kommt rasch eine grosse Dose des Giftes ins Blut, so erfolgen rasch und sicher allgemeine Krämpfe und Pupillenverengerung. Bei Menschen ist diese wohl dem Reizungsstadium entsprechende und daher kurz dauernde Verengerung nur selten beobachtet worden. Später folgt lang dauernde Erweiterung. — Die Genesung erfolgt meist recht langsam.

Sekt. Die Leiche fällt durch ihre intensive Starre auf. Blauschwarze Totenflecke zahlreicher als normal. Alle Organe riechen nach dem Gift. Magen diffus gerötet, zeigt manchmal einzelne Ekchymosen; ebenso der Dünndarm. Auch unter der Pleura und unter dem Perikard können sich einzelne Ekchymosen finden. Blut nicht geronnen, auffallend dunkel, fast schwarz, wird beim Verdünnen mit Wasser braun und zeigt spektroskopisch die oben erwähnten Streifen sowie mikroskopisch Schatten, zackige Blutkörperchen, Poikilocytose, Detritus. Chemisch ist im Blute derselbe braune Farbstoff nachzuweisen wie im Harn. Das Gehirn und seine Häute sind venös hyperämisch. Die Niere kann normal sein. Bei Tieren fand Röhl die Epithelien der gewundenen Harnkanäle pigmentiert mit dem erwähnten Farbstoffe; nebenbei bestand Desquamativkatarrh mit körniger Trübung. In den Henleschen Schleifen und den Sammelröhren dagegen enthielten die Epithelien niemals Pigment, sondern das letztere lag frei im Lumen oft auf weite Strecken hin. Das Knochenmark ist reich an Zersetzungsprodukten des Blutfarbstoffes. In der Milz der Tiere konnte Tirmann reichlich braune Schollen und Körnchen von Hämatincharakter sowie Hämosiderin, meist an Leukocyten gebunden, nachweisen. Der Blutzerfall geht also bis zum Freiwerden von Eisen.

Ther. Auswaschen des Magens Darreichung von nicht öligen Abführmitteln, Aderlass, Transfusion, alkalische Kochsalzinfusion, Atmung von komprimirtem Sauerstoff. Gute Ventilation der Fabriken; Respiratoren für die Arbeiter. Verbot der freien Abgabe der Substanz. Alkoholische Analeptika sind zu meiden, so lange noch unresorbiertes Gift im Magendarmkanal zu vermuten ist, da sie dessen Resorption beschleunigen würden.

Nachw. Oft kann man Tropfen desselben noch tagelang nach der Verg. im Darminhalt mit dem blossen Auge wahrnehmen. Aus wässerigen Flüssigkeiten kann man es wie ein ätherisches Oel ausschütteln bezw. abdestillieren. Aus dem Darminhalt und dem Organbrei erhält man es durch wässerige Destillation im Chlorcalciumbade. Um das stark nach bitteren Mandeln riechende Destillat von

wirklichem Bittermandelöl zu unterscheiden, führt man es durch Reduktion mit Zink und Salzsäure in Anilin über. Morpurgo hat zum direkten Nachw. des Nitrobenzols folgendes Verfahren angegeben: Giebt man in eine kleine Porzellanschale 2 Tropfen verflüssigter Karbolsäure, 3 Tropfen destilliertes Wasser und ein erbsengrosses Stückchen Kaliumhydrat, erwärmt bis zum Sieden und fügt einige Tropfen einer Mischung von Wasser und Nitrobenzol hinzu, so entsteht bei anhaltendem Kochen an den Rändern der Flüssigkeit ein karminroter Ring, der um so intensiver erscheint, je mehr Nitrobenzol zugegen ist. Dieser Ring nimmt mit gesättigter Chlorkalklösung eine smaragdgrüne Farbe an. — Will man Nitrobenzol in Gemischen nachweisen, so dampft man nach M. die Flüssigkeit auf ein kleines Volumen ein, giebt etwas Kalkhydrat hinzu, lässt erkalten und zieht mit Aether aus. Den Auszug lässt man auf dem Wasserbade verdunsten, nimmt mit etwas destilliertem Wasser auf und prüft wie oben. — Natürlich verhalten die unten noch zu nennenden Derivate des Nitrobenzols sich in mancher Beziehung diesem ähnlich.

Lit. G. Jüdell, Die Verg. mit N. (und Blausäure). Habilitationsschrift. Erlangen 1876 (enthält auch die ganze Kasuistik bis zu dieser Zeit). — Filehne, Arch. exp. P. Bd. **9**, 1879, p. 329 (eingehende Monographie). — L. Lewin, Virch. Arch. Bd. **76**, 1879, p. 443. — Grandhomme, Vj. f. ger. Med. [N. F.] Bd. **32**, 1880. p. 286. — Jaffé, Z. f. phys. Ch. Bd. **2**, 1879, p. 62. — Brunner, Journ. de Pharm. et de Chim. 1882, juillet. — Rich. Buschow, Ueber die Verg. mit N. Diss. Berlin 1887 (5 Fälle). — H. Dodd, Brit. med. Journ. 1891, I, 18 april (Genesung nach 7,5 g N.). — M. Röhl, Ueber akute und chronische Intoxikationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. Diss. Rostock 1890. — Seidel, bei Maschka p. 329 (mit Lit.). — Koppel, Diss. Dorpat 1891, p. 87 (Kasuistik für 1880—89). — J. Morpurgo, Pharm. Post Jg. **23**, 1890, p. 258. — Zwei neue Fälle von Verg. siehe ebenda 1892, p. 585. — Prosser White, Practitioner 1 July 1889. — Schroeder & Strassmann, Vjschr. f. ger. Med. April 1891, Suppl.-Heft. — Thompson, Brit. med. Journ. 1891, I, p. 801 (3 Jahre anhaltende purpuraartige Hautfarbe nach N.). — B. Graselli & F. Giaroli, Gazz. degli osp. 1894, p. 138 (geheilter Fall). — Walther Schild, B. kl. W. 1895, Nr. 9, p. 187. — B. Annino, Arch. ital. di clin. Med. **34**, 1895, p. 65. — K. Ehlich & O. Lindenthal, W. m. Presse 1894, Nr. 45, p. 1737; Z. f. kl. M. Bd. **30**, 1896, p. 23. — Münzer & Palma, Z. f. Heilkunde Bd. **15**, 1896, p. 185 (Stoffwechsel). — Posselt, W. m. W. 1897, Nr. 30 (Blutveränderungen, mikrosk.). — Th. Husemann, Eulenb. Realenc. Bd. **17**, 1898, p. 272 (Nitrite). — Joh. Tirmann, Görbersd. Veröff. Bd. **2**, 1898, p. 153. — Brat, D. m. W. 1901, Nr. 19 bis 20. — V. Simerka. W. kl. Rundschau 1901, Nr. 31—32. — L. Heijermans, Inn. Cbl. 1902, p. 583. — K. Jassniger, W. m. W. 1902, Nr. 8, p. 378. — Jos. Zieger, Studien über die Wirkung von Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Nitrotoluol, Dinitrotoluol von Lunge und Haut aus. Diss. Würzburg 1903. — Winternitz. M. m. W. 1905, p. 574. — L. Lewin, Eulenb. Realenc. Bd. **17**, 1898, p. 275 (weitere Lit.).

Anhang. Gerade wie das Nitrobenzol verhält sich nach Marmé auch das **Nitrothiophen** $C_4H_3S.NO_2$; bei Kaninchen erfolgt braune Blutverfärbung und letaler Ausgang schon nach kleinen Dosen. Das nicht nitrierte Thiophen verhält sich dagegen nach Heffter im Organismus ganz anders als das Benzol; es wird nicht gepaart. — Die schon S. 650 besprochene **Orthonitrophenylpropionsäure** gehört wie das Nitrobenzol zur Gruppe der aromatischen Nitrosubstanzen und bildet wie diese MetHb. Alles übrige über diese Substanz ist schon an der angezogenen Stelle gesagt.

Lit. Marmé, bei V. Meyer, Chem. Ber. Jg. **18**, 1886, p. 1772. — A. Heffter, Pflüg. Arch. Bd. **39**, 1886, p. 420.

2. Die **Dinitrobenzole** $C_6H_4(NO_2)_2$, von denen es eine Ortho-, eine Meta- und eine Paraverbindung giebt, besprechen wir im Anschluss an die treffliche Uebersicht von Rost. Die drei Substanzen

sind im Gegensatz zum Mirbanöl fest und werden (allein oder gemischt) in der Sprengtechnik verwendet. Praktisch kommt lediglich das Metadin. in Betracht, das, allein oder gemengt mit anderen Nitrokörpern, wie dem Trinitronaphtalin (als Roburite), ausgedehnteste Verwendung findet. In Grossbritannien sind allein etwa 14 Sprengmittel im Gebrauch, von denen alle mehr oder weniger Nitroderivate des Benzols und Toluols, allein oder gemischt, in der Hauptsache aber Metadin. (5—20 %) enthalten. Als oxydierende Stoffe sind ihnen Ammonium-, Kalium- oder Bariumnitrat zugemischt; diesen wird ebensowenig wie den bei der vollständigen Verbrennung entstehenden, sich mit der umgebenden Luft vermischenden Gasen ein schädlicher Einfluss auf die Arbeiter zugeschrieben (White). Das gewöhnliche Roburit ist gegen Stoss, Schlag und Reibung unempfindlich und brennt entzündet langsam ab. Es explodiert nur durch Stichflamme oder Knallquecksilber, entzündet dabei aber nie schlagende Wetter oder Kohlenstaub (Röhl). Das Metadin. wird kurzweg als Di- oder Binitrobenzol bezeichnet. Obwohl wenig flüchtig, hat es im wesentlichen dieselben Eigenschaften wie Nitrobenzol. Das technische Präparat ist annähernd rein. White beschreibt eingehend das Bild der akuten, subakuten und chronischen Vergiftung. Die grosse Aehnlichkeit in dem Vergiftungsbild des Mono- und des Dinitrobenzols hat bereits Starkow erwiesen. Etwa 0,18 g, in den Magen gebracht, töteten Hunde von mittlerer Grösse innerhalb 2—3 Tagen sicher. Röhl hat Tierversuche mit einer Sorte Roburit, die in Witten hergestellt wird, angestellt. Das erste Zeichen für die Vergiftung beim Menschen ist Blaufärbung der Lippen und eine graublaue Verfärbung der gesamten Haut und aller Schleimhäute; die Cyanose kann von der Umgebung früher bemerkt werden als der Betroffene auf die beginnende Vergiftung selbst aufmerksam wird. Hieran schliessen sich nach Huber Kopfweh, Mattigkeit, Schwindel. Diese Erscheinungen können in kurzer Zeit vollständig vorübergehen. Die ernstere Erkrankung eines Chemikers verlief nach Seitz folgendermassen: Ausgeprägte Cyanose, Kopfschmerzen nach ½ Stunde, die nach 2 Stunden eine unerträgliche, bis zu kurzen Bewusstseinsverlusten führende Höhe erreichten. Daneben Uebelkeit, Erschöpfung und Unruhe, Schweissausbruch. Von den Füssen aufsteigendes, bis in die Arme reichendes Gefühl des Eingeschlafenseins und Ameisenkriechens. Brennende Magenschmerzen. Nach 4 Stunden mehrmaliges Erbrechen. Von der 7. Stunde an Besserung. Nach 24 Stunden ist die Blaufärbung in der Hauptsache zurückgegangen. Noch am 3. Tage Müdigkeit, am 8. Tage Denkschwäche und Zerstreutheit. Die subakute und chronische Vergiftung zeigt ausser den genannten Symptomen (Cyanose usw.) nervöse Störungen, lanzinierende Schmerzen, Parästhesien, Reflexverminderung, Anämie, Hämoglobinurie, Organverfettung, Dyspnöe, Abmagerung, Lähmung. Der Tod erfolgt beim Menschen im Koma. Häufig beschrieben sind Amblyopien; sie sind denen nach Mononitrobenzol analog (Snell, Pockley). Im Harn ist bisweilen unverändertes Dinitrobenzol qualitativ nachgewiesen worden (Strassmann). Nach Mohr enthält der Harn stets Hämatoporphyrin (Beobachtung an 10 Arbeitern). Das Blut ist schokoladefarben, die Blutkörperchen sind verändert (Huber, Haldane); bisweilen, aber keineswegs konstant, ist ein dem

Methämoglobin- oder dem Säurehämatinstreifen ähnlicher Absorptionsstreifen aufgefunden worden. Huber glaubt, ihn durch Dinitrohämoglobin veranlasst ansehen zu müssen. In Haldanes Untersuchungen am Tier war das Spektrum des dunkelbraunen Blutes, das sogar einen Niederschlag des Pigments absetzen liess, normal; nach Haldane zersetzt das Dinitrobenzol das Hämoglobin in ein Produkt mit geringerer Sauerstoffabsorptionsfähigkeit, wodurch er alle Symptome erklären will. Eine einheitliche Vorstellung über die Einwirkung des Dinitrobenzols auf das Blut kann man sich also nicht bilden. Im Tierversuch (Röhl, Huber, Strassmann, Haldane, White) hat sich im wesentlichen das Vergiftungsbild wie beim Menschen auffinden lassen (zentrale Symptome und Veränderungen des Blutes). Strassmann & Strecker reden auch von Verfettung der parenchymatösen Organe. Nach White ist die tödliche Dosis für eine Katze (etwa von 3 kg) vom Magen aus 0,08 g, woraus er als tödliche Dosis für den erwachsenen Menschen 1,84 g berechnet. Im lang ausgedehnten Tierversuch sahen Strassmann & Strecker Degeneration in den Rückenmarksseitensträngen (am Hund) sich entwickeln, die zu spastischer Lähmung geführt hatte. Beim akuten Verlaufe machen sich bei tödlicher Vergiftung an Tieren fast regelmässig Krämpfe bemerkbar. Dämpfe zeigten sich im Tierversuch dagegen wenig wirksam. Nach Whites Versuchen ist das Dinitrobenzol in Fetten für die Haut durchgängig und kann zu Vergiftungen führen. In einem neuerdings beschriebenen Falle hatte die Frau eines Arbeiters in einer Roburitfabrik Dinitrobenzol mit Insektenpulver vermischt in die Betten gestreut; ein Kind und der Mann erkrankten in der Nacht am stärksten, während die Mutter, die nur kurze Zeit im Bett gewesen war, sehr leicht erkrankte (White). Die Ther. ist dieselbe wie beim Nitrobenzol.

3. **Trinitrobenzol** $C_6H_3(NO_2)_3$ wird vereinzelt in der Sprengstofftechnik angewendet (White). Nach Angaben von White & Hay ist es nicht wesentlich giftiger als das Metadinitrobenzol.

4. Nach **Dinitrobenzoesäure** ist Hämolyse und Hämoglobinurie bei einem Kinde beschrieben (Bauer). Ob MetHb gebildet worden war, ist fraglich.

5. Von den drei **Nitrophenolen** $C_5H_4(OH)NO_2$ ist die Orthoverbindung von Baumann und Herter untersucht. Aus dem Harn eines Hundes, der 2 g in den Magen erhalten hatte, konnte Nitrophenol in Form gelber glänzender Krystalle wieder erhalten werden. Methämoglobinbildung liess sich nur bei Katzen nachweisen. Im übrigen lähmen diese Stoffe das Centralnervensystem. Eine Wirkung aufs Herz wird von Lehmann in Abrede gestellt. Nach den Untersuchungen von Gibbs & Hare jedoch machen alle drei Substanzen Herzlähmung; nur bezüglich der Beeinflussung des Vagus des Herzens sollen sie sich unterscheiden. Quantitativ sind sie stark verschieden. Die p-Verbindung ist am heftigsten, die o-Verbindung am schwächsten wirksam; die m-Verbindung steht in der Mitte. Die p-Verbindung paart sich mit Glukuronsäure.

6. Qualitativ gleich wirkt das **Dinitrophenol** $C_6H_3(OH)(NO_2)_2$. Bei Versuchen von Gibbs & Reichert erwies sich von der Blutbahn aus als tödlich für 1 kg Hund vom Paranitrophenol 0,01 g, vom Dinitrophenol 0,05 g, vom Metanitrophenol 0,083 g, vom Orthonitro-

phenol 0,10 g. Am Kaninchen sah Röhl nach 0,37 g Orthonitrophenolnatrium innerlich den Tod eintreten. Die Sektion ergab Vergrösserung und Kernlosigkeit der Leberzellen, parenchymatöse Trübung der Harnkanälchen und körnige Zylinder in Rinde und Mark, Poikilocytose des Blutes etc. Eine Braunfärbung des Blutes fand sich nicht.

7. **Nitrotoluole** $C_6H_4CH_3(NO)_2$ giebt es drei, nämlich eine Ortho-, Meta- und Paraverbindung. Sie sind von Jaffé untersucht, der sie wenig giftig fand infolge ihrer Umwandlung zu Nitrobenzoesäure im Organismus. Die Orthoverbindung wirkt am giftigsten; sie wird auch nur zu einem geringen Teil in Nitrobenzoesäure übergeführt, zum grössten Teil wird sie nach Oxydation zur Uronitrotoluolsäure, einer aus Nitrobenzylalkohol und Glukuronsäure gepaarten, im Harn an Harnstoff gebundenen Säure. Die beiden andern Nitrotoluole werden im Gegensatz zur Orthoverbindung zum grössten Teil als die entsprechenden Nitrobenzoesäuren und Nitrohippursäuren ausgeschieden. Die Orthoverbindung erzeugt bei Tieren, die nicht daran gewöhnt sind, heftige centrale Reizerscheinungen; bei kleinen Dosen geht die Wirkung schnell vorüber; schliesslich vertrugen Hunde täglich 2—4 g (ein Hund im Laufe von nahezu 4 Wochen nahezu 100 g). Die Meta- und die Paraverbindung sind nach Jaffé weniger giftig. White & Hay behaupten dem gegenüber, dass die Nitrotoluole bei Katzen sämtlich wirkungslos seien, während sie nach den Angaben aus der Sprengtechnik viel zu giftig sein sollen, als dass man damit arbeiten könne. Nitrotoluol findet sich bisweilen als Verunreinigung im technischen Nitrobenzol.

8. Ueber die Giftigkeit des **Dinitrotoluols** $C_6H_3CH_3(NO_2)_2$ lauten die Angaben aus den Sprengstofffabriken sehr verschieden; Versuche an Katzen mit wiederholter Einspritzung von 2mal 2 und 4mal 2 ccm (im ganzen 24 ccm einer 1 %igen Lösung) zeigten keinerlei Vergiftungserscheinungen (White, Hay & Orsman); Röhl fand, dass es auf das Blut einiger Tierarten methämoglobinbildend wirkt.

9. Das **Trinitrotoluol** $C_6H_2CH_3(NO_2)_3$ soll bei gewöhnlicher Verwendung ungiftig sein. White & Hay nennen es im Vergleich zum Dinitrobenzol harmlos. Es muss aber nach Rost darauf hingewiesen werden, dass diese Autoren nur 2 Versuche an Katzen angestellt haben, denen sie das Trinitrotoluol subkutan in 1%iger Lösung beibrachten; 3,5 und 5,3 ccm davon erzeugten leichte Cyanose der Schleimhäute, während die gleiche Menge Dinitrobenzol innerhalb weniger Stunden den Tod veranlasste.

10. Die 3 **Nitroaniline** $C_6H_4(NH_2)(NO_2)$ bewirken nach Gibbs & Hare Methämoglobinbildung, centrale Lähmung und Herzlähmung. Die Paraverbindung ist die giftigste; ihr schliesst sich die Orthoverbindung an, während die Metaverbindung am wenigsten wirksam ist.

11. **Nitronaphtalin** $C_{10}H_7(NO_2)$ wirkt nach Röhl methämoglobinbildend auf Katzen- und Hammelblut.

12. **Trinitronaphtalin** $C_{10}H_5(NO_2)_3$ findet sich in Roburitsorten und dürfte ähnlich wie Nitronaphtalin wirken.

Lit. Dinitrobenzol. Starkow, Virch. Arch. Bd. 52, 1871, p. 464. — Ross, Medical chronicle, Mai 1889. — Röhl, Ueber akute und chronische Intoxikationen durch Nitrokörper der Benzolreihe. Ein Beitrag zur Kenntnis der Gewerbekrankheiten. Diss. Rostock 1890. — Schröder & Strassmann, Vjschr. f.

gerichtl. Med. [dritte F.], Bd. 1, 1891, Suppl., p. 138. — Huber, Virch. Arch. Bd. 126, 1891, p. 240 (mit Abb. der Blutkörperchenveränderung beim Kan.). — Seitz, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte, 1891, p. 658. — Gibbs & Reichert, Arch. An. u. Phys. 1892, Suppl., p. 270. — Snell, Brit. med. Journ. 1894, I, p. 449. — Pockley, Austral. med. Gazette, Sidney 1894, p. 340, zitiert nach Uhthoff, Ueber die Augenstörungen bei Vergiftungen. — Gräfe-Sämisch, Handb. d. Augenhk. Lief. 32—34, 1901, p. 98. — Strassmann & Strecker, Friedreichs Blätter f. ger. Med. 47, 1896, p. 241 (mit Tafel). — Haldane, Macgill & Mavrogordato, Journ. of physiol. 21, 1897, p. 160. — White & Hay, Lancet 1901, II, p. 582. — White, Lancet 1902, I, p. 89. — White, Hay & Orsman, Lancet 1902, I, p. 1393. — White in Oliver, Dangerous trades. London 1902, p. 475. — A. Friedländer, Neurol. Cbl. 1900, Nr. 4 u. 7. — Brat, D. m. W. 1901. — E. H. Monks, Lancet 1902, I, 11 jan. — E. Rost, Encykl. Jb. [N. F.] Bd. 2, 1903. — Jos. Zieger, siehe das Citat oben S. 801. — Nitrobenzoesäuren. Bauer, Zschr. f. Biol., Bd. 7, 1871, p. 66. — Gibbs & Hare, Arch. f. An. u. Phys. 1889, Suppl., p. 271. — Nitrophenol. Baumann & Herter, Z. f. physiol. Ch. Bd. 1, 1878, p. 252. — Mono- und Dinitrophenol etc. Hammerbacher, Pflüg. Arch. Bd. 33, 1884, p. 94. — Gibbs & Reichert, Arch. An. u. Phys. 1892, Suppl., p. 264. — Gibbs & Hare, ebenda, 1889, Suppl., p. 271. — Leymann, Vj. f. öff. Ges. Bd. 33, 1902, p. 377. — Jaffé, Chem. Ber. 1874, Jg. 7, p. 1673 (Verhalten des Nitrotoluols im tierischen Organismus). — Derselbe, Z. f. phys. Ch. Bd. 2, 1879, p. 47. — Keibel, Ein Beitrag zur Kenntnis der nitrierten Phenole. Diss. Würzburg 1901. — Fritz Levy, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Nitrophenole. Diss. Würzburg 1902. — Chilian, Ueber die Beeinflussung der Vergiftungen mit Nitrobenzol, Dinitrobenzol, Paranitrochlorbenzol und Dinitrochlorbenzol durch Alkohol. Diss. Würzburg 1902. — L. Mohr, D. m. W. 1902, Nr. 5, p. 73 (Ueber Blutveränderungen bei Vergiftung mit Benzolkörpern).

13. Wir haben schon mehrfach über giftige organische Farbstoffe gesprochen. Wir haben hier diejenigen nochmals (vgl. S. 654—655) kurz zu erwähnen, welche die Nitrogruppe enthalten, speziell das **Dinitronaphtol** $C_{10}H_5(NO_2)_2OH$ und das **Dinitrokresol** $C_6H_2(NO_2)_2(CH_3)OH$. Das erstere ist im Martiusgelb oder Manchestergelb, das letztere als Kaliumsalz im sogen. Safransurrogat enthalten. Unter dem Namen Antinonnin dient es ausserdem zum Vertilgen der Nonnenraupen. Beide wirken auf das Blut reduzierend, aber nicht sehr intensiv, so dass die erhebliche Giftigkeit dieser Präparate, welche beim Safransurrogat bereits Menschenleben gekostet hat, wohl mehr auf ihre das Centralnervensystem erst reizende, und dann lähmende Wirkung zu beziehen ist. Rymsza fand im Blute bei sofort nach eingetretenem Tode gemachter Sektion bei Katzen noch gar keine Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffes, sondern erst 24 Stunden später. — Ueber den Nachw. des Giftes siehe bei Rymsza.

Lit. V. Gerlach, Ueber Safransurrogat. Chem. Cbl. 1888, Nr. 24, p. 838. — Th. Weyl, D. m. W. 1887, Nr. 45; Chem. Ber. 21, Jg. 1888, p. 512 u. 2191. — Derselbe, Die Teerfarben 1889, p. 48. — Ad. Rymsza, Ein Beitrag zur Tox. der Pikrinsäure. Diss. Dorpat 1889, p. 108.

14. Die **Pikrinsäure,** Acidum picronitricum, ist chemisch betrachtet **Trinitrophenol** $C_6H_2(NO_2)_3OH$. Ihre Salze, welche ebenfalls giftig sind, bezeichnet die Chemie als Pikrate. Das Kaliumsalz $C_6H_2(NO_3)_3OK$ ist schwer löslich und krystallisiert daher leicht aus.

Aet. und **Stat.** Todesfälle durch Pikrinsäure kennen wir bis jetzt nur 3; aber nicht tödliche Intoxikationen liegen allein aus den letzten 2 Decennien zahlreich vor. Anlass zu denselben bietet zunächst die starke Benutzung der Säure und ihrer Verbindungen in der Färberei und Technik. Schon der beim Hantieren des Pulvers entstehende

Staub gab zu Verg. Anlass. Zu Mordzwecken kann sie ihres ungemein bitteren Geschmackes wegen nicht benutzt werden, wohl aber ist sie bereits zum Selbstmord wenigstens versuchsweise benutzt worden. Arzneilich sind Pikrinpräparate innerlich (gegen Phthise, Malaria, Würmer) und äusserlich (gegen Verbrennungen) benutzt worden und haben auch dabei gelegentlich toxisch gewirkt. Zum Zweck der Militärbefreiung wurden sie benutzt, um künstlich Gelbsucht zu erzeugen.

Wirk. Wie die meisten der erwähnten Nitrokörper besitzen auch die Pikr. und ihre Salze die Tendenz, die Formelemente des Blutes unter Auftreten von MetHb zu zersetzen, sowie davon unabhängig durch Reizung des Centralnervensystems Krämpfe hervorzurufen. Zu diesen zwei Wirkungen kommt noch eine dritte, welche auf ihrem in saurer Lösung ausserordentlich starken Fällungsvermögen für Eiweiss beruht, und die sich besonders in den Organen des Körpers, wo saure Reaktion auftritt, dokumentiert, d. h. die Fähigkeit, nekrotische Gewebsveränderungen des Magendarmkanals und der Niere hervorzurufen. Diese Wirk. wird dadurch etwas abgeschwächt, dass die Pikr. nach Rymsza im Organismus z. Th. zu Pikraminsäure $C_6H_2(NO_2)_2NH_2OH$ reduciert wird, welche weniger eiweissfällend wirkt.

Sympt. Dosen von 0,5—0,9 g pikr. Kalium pro die werden nach Rulle und nach Erb von Menschen selbst mehrere Tage vertragen, ohne dass lebensgefährliche Erscheinungen eintreten. Wohl aber kommt es dabei zu einer auffallenden Gelbfärbung erst der Konjunktiva, dann der gesamten Haut, die man als Pikrinikterus zu bezeichnen pflegt. Derselbe ist, wie gesagt, von Simulanten schon mehrfach benutzt worden, um unerfahrene Aerzte zu täuschen. Der Harn zeigt anfangs eine dunkelgelbe, später eine rotbraune Färbung, enthält aber weder Eiweiss noch Gallenfarbstoffe. Von seiten des Darmkanals macht sich Flatulenz und Neigung zu Diarrhöen bemerkbar. Wird ein ganzes Gramm auf einmal eingenommen, so erfolgt, wie ein von Adler beschriebener Fall zeigt, schmerzhafte Empfindung in der Magengegend und im Bauche, Kopfschmerz, Mattigkeit, rubinrote Diarrhöe, oft sich wiederholendes gelbes Erbrechen, Störung der Herzthätigkeit (erst Beschleunigung, dann Verlangsamung), braungelbe Verfärbung und centrale Reizungserscheinungen. In dem genannten Falle waren die Finger beider Hände in den Phalangealgelenken krampfhaft gestreckt, in den Metacarpo-Phalangealgelenken gebeugt und konnten von der Patientin nicht aktiv bewegt werden. Der Urin war von rubinroter Farbe, klar, sauer, frei von Eiweiss und Gallenbestandteilen. Im Kot und Harn liess sich reichlich Pikr. nachweisen; im Harn dauerte die Ausscheidung 6 Tage an. Die mikr. Blutuntersuchung ergab Zerstörung eines grossen Teiles der roten Blutkörperchen und Vermehrung der weissen. In einem durch Einatmen des Staubes der Pikr. zu stande gekommenen, von Chéron beschriebenen Falle kam es zu Niesen, Koryza, unruhigem Schlaf, Schmerzen im Epigastrium, Brechneigung, Schwindel, Diarrhöe, Fieber, Leibschmerzen, Delirien, Prostration und Verfärbung der Haut und des Harnes. Nach Applikation von 0,45 g Pikr. in die Vagina sah derselbe Autor den Puls von 76 auf 64 fallen, die Haut sich binnen einer Stunde gelb und den Harn hochrot färben. Weiter kam es zu

Erythem an den Extremitäten, Somnolenz, Brennen und Schmerzen im Magen und der Niere. Hauterkrankungen in Form von Masern- und Scharlachausschlägen, Urticaria, Hautjucken, Blutaustritte in die Haut sind selbst nach innerlicher Darreichung häufig. Nach längerem Verweilen in Pikrinstaub kann es auch zu Verfärbung der Haare kommen. Die im letzten Jahrzehnt z. B. in Frankreich wieder hervorgesuchte Behandlung von Hautverbrennungen mit Pikrinsäure hat nach Latouche zu zahlreichen schweren Vergiftungen geführt und ist zu widerraten. Auch bei der innerlichen Behandlung mit Pikrinpräparaten besteht dauernd Gefahr, dass Blut und Niere geschädigt werden. Das Verhalten der Niere scheint sehr zu variieren; während in einigen Fällen die Harnsekretion, abgesehen von der Verfärbung, ganz normal weiter ging, traten bei Versuchspersonen von Chéron nach 0,45 g regelmässig Anurie und Schmerzen der Niere ein. Auch Mosler sah „schlimme Komplikationen von seiten der Harnorgane", Albuminurie und Hämaturie eintreten. In einzelnen Fällen waren auch die Sputa gelb. An Tieren konnte Rymsza gelbe Färbung fast aller Organe, namentlich auch des centralen und peripheren Nervensystems nachweisen. Im Blute fand er neben missgestalteten und zerfallenen roten Blutkörperchen rote Körnchen teils frei, teils in weisse Blutkörperchen eingelagert, die er für Pikraminsäure erklärt. Chemisch konnte er ausser im Harn die letztgenannte Substanz auch in den Organen nachweisen. MetHb will er namentlich im Pfortaderblute gefunden haben.

Ther. Hypodermaklyse und alkalische Kochsalzinfusion sowie Aderlass und Bluttransfusion kommen für schwere Fälle in Betracht. In leichten genügt die Entleerung des Magens und Darmkanals. Zur besseren Bindung der Pikraminsäure, die als ätherschwefelsaures Salz im Harn erscheint, kann man Natriumthiosulfat eingeben.

Nachw. Man zieht die Organe nach Ansäuern mit H_2SO_4 mittels 95%igem Alkohol aus und schüttelt die wässrige Lösung des Destillationsrückstandes mit Aether aus. Die isolierte Säure erkennt man an ihrem ungemein bitteren Geschmack, an ihrer Tinktionskraft für Wolle, sowie an folgenden Farbenreaktionen. Mit CNK und NaOH erwärmt tritt Blutrotfärbung durch Kaliumisopurpurat ein; mit Traubenzucker und NaOH tritt beim Erwärmen Rotfärbung durch Pikraminsäure ein. Mit ammon. Kupfersulfat bilden sich gelbgrüne Krystalle (Sargdeckel), welche das Licht stark polarisieren. — Kolorimetrisch kann man die Pikr. mit Hilfe des Hüfnerschen Spektrophotometers nach Kutusow quantitativ bestimmen.

Lit. W. Erb, Die Pikr., ihre physiol. u. ther. Wirkungen. Inaug.-Diss. Würzburg 1865. — Rulle, Ein Beitr. z. Kenntnis einiger Bandwurmmittel. Inaug.-Diss. Dorpat 1867. — H. Adler, Wiener med. W. 1880, p. 819. — J. Chéron. Journ. de thér. 1880, p. 121. — Scholz, Wiener med. Blätter 1880, p. 1360. — A. Halla, Prager med. W. 1882, p. 490 u. 503. — Ad. Rymsza, Ein Beitr. z. Tox. der Pikr. Diss. Dorpat 1889 (mit Lit.). — J. P. Karplus, Z. f. kl. M. Bd. **22**, 1893, p. 210 (6,0 der Säure überstanden). — Beck, Charité Ann. **17**, 1892, p. 867 (Verg. von 12 Phthisikern). — Latouche, Soc. de Chir. de Paris 1897, 19 jan. (schwere Vergiftungen nach äusserl. Anw.). — Ph. Schwarz, W. kl. Rundschau 1898, Nr. 31, p. 491 (mehrere Fälle von Verg.). — J. S. Rose, Scott. med. and. surg. Journ. 1904, jan. (3 Fälle von arzneilicher Verg.). — L. Kutusow, Z. f. physiol. Ch. Bd. **20**, 1894, p. 166. — A. Swoboda, Z. des österr. Apoth.-Vereins **34**, 1896, p. 617 (Pikr. färbt sich mit Methylenblau violett und bildet einen in Aether und Chloroform löslichen Niederschlag).

7. Das sogenannte Nitroglycerin.

Während seit dem 14. Jahrhundert fast 5 Jahrhunderte lang die Sprengtechnik nur das Schwarzpulver hatte verwenden können, erfolgte in den 40er Jahren des verflossenen Jahrhunderts eine völlige Umwälzung durch die Darstellung der sogen. Nitrocellulose von Chr. Fr. Schönbein und des sogen. Nitroglycerins von Askanio Sobrero. Beide Substanzen sind, wie wir jetzt wissen, keine Nitrosubstanzen im Sinne der Chemie, sondern echte Nitrate und haben die Formeln $C_6H_7O_2(NO_3)_3$ und $C_3H_5(NO_3)_3$. Sie sind daher als Cellulosetrinitrat und als Glycerintrinitrat zu bezeichnen, wie ich auch S. 41 bereits kurz angedeutet habe. Im Organismus jedoch wird das Glycerintrinitrat reduziert und entfaltet dann Wirkungen, wie sie den Nitriten zukommen, allerdings manchmal stark und manchmal schwach. Natürlich ging man nach der Entdeckung der beiden Sprengmittel mit diesen gefährlichen Stoffen zunächst nicht vorsichtig genug um; so kam es, dass fast in allen Kulturstaaten in den auf diese Entdeckung folgenden Jahrzehnten Fabriken und Depots dieser Sprengstoffe in die Luft flogen, und dass so viele Menschenleben vernichtet wurden. Erst durch Alfred Nobel ist die Beherrschung der Herstellung und des Umgangs mit Nitroglycerin so weit gediehen, dass dieser Stoff fast nur noch durch seine Giftigkeit Opfer kostet. Er bildet eine ölige verdampfbare Flüssigkeit, welche auch wohl als Sprengöl, Glonoin, Trinitrin etc. bezeichnet wird. Zu Sprengzwecken kommt sie mit Kieselgur aufs innigste gemischt unter dem Namen Dynamit zur Verwendung. Das reine N. löst sich sehr leicht in Aether, leicht in Alkohol, aber schwer in Wasser (1 : 800).

Aet. Unser Mittel hat durch Einnehmen, durch Einatmen und durch äusserliches Aufbringen auf die Haut schon wiederholt vergiftend gewirkt. Anlass zum Einnehmen bot teils Verwechslung, teils ärztliche Verordnung, teils diente es zu Mord- oder Selbstmordzwecken. Arbeiter, welche mit der Herstellung des Mittels beschäftigt sind oder es zu Sprengzwecken in die Hand nehmen müssen, werden teils durch die Dämpfe desselben, teils durch die Beschmutzung der Hände nachteilig beeinflusst.

Die **Dos. let.** lag nach den meisten Autoren früherer Zeit „vermutlich in den Decigrammen“. Als Maximaldose für ärztliche Verwendung galt bisher noch nach Kunkel 1 mg pro dosi und 5 mg pro die. Wichtige Angaben, welche das Mittel viel harmloser erscheinen lassen, folgen unten. Sie zwingen, die Maximaldose viel, viel höher und die kleinste letale Dose nicht unter 10 g anzusetzen.

Die **Wirk.** des N. wird nach einigen Autoren wie die des Nitrobenzols, des Natrium nitrosum und des Amylnitrits durch die bei der Zersetzung des Glycerintrinitrats durch Reduktion sich bildende NO_2-Gruppe bedingt, aus welchem Grunde ich das Mittel bereits S. 41 mit genannt habe. Aber es giebt auch Autoren, welche beim Menschen dem unzersetzten ganzen Moleküle des N. die Wirkung zuschreiben, welche dann selbstverständlich eine schwächere sein müsste, als sie bei Entstehung von drei NO_2-Gruppen ist.

Sympt. Es kommt langsam zu Methämoglobinbildung, Gefässerweiterung, Reizungs- und Lähmungserscheinungen des Gehirns und Rückenmarks. Die Reizerscheinungen können bei Tieren sehr stark ausgebildet sein und in heftigen Krämpfen bestehen, während bei Menschen meist gleich Schwindel, Cyanose, Dyspnöe, Illusionen, Delirien, Bewusstlosigkeit und Lähmungen eintreten. Sämtliche Symptome kommen viel langsamer zur Entwickelung als beim Amylnitrit. War das Mittel in den Magen eingeführt, so kommt es auch zum Brechdurchfall und Gastroenteritis. Der Harn enthält auch hier eine reduzierende Substanz (oft Zucker), sowie manchmal Blutfarbstoff oder dessen Zersetzungsprodukte, namentlich MetHb. Das Mittel findet sich nach Hay und nach Binz im Harn von Kaninchen als Nitrit wieder. Wie weit dies für Menschen Geltung hat, ist mir unbekannt. — In den leichteren Fällen besteht die Verg. in einem sehr intensiven Kopfschmerz, der stundenlang anhält; es treten vorübergehend leichte Ohnmachten ein, und oft bleibt ein gastrischer Katarrh zurück. In den schweren Fällen trat unter Verlangsamung des Pulses und der Atmung Paralyse der Muskeln ein, und der Tod erfolgte nach 2—6 Stunden in völligem Koma bei stärkster Cyanose und Gedunsensein des Gesichts. Binz hat sich die Mühe gemacht, die sich recht widersprechende Kasuistik zusammenzustellen. Ich entnehme seinem Berichte die folgenden Fälle. So sagt z. B. A. Werber auf Grund seiner Versuche am Tier, N. werde in seiner giftigen Wirkung kaum von der Blausäure oder dem Nikotin übertroffen. Er erzählt ferner, dass schon das Einreiben eines einzigen Tropfens Nitroglycerin in die Haut 10 Stunden lang dauernden Kopfschmerz bewirkte. Ebenso erkrankten nach Bourru französische Offiziere, die Dynamitpatronen längere Zeit nur in den Händen hielten. v. Jaksch hat schon nach Dosen von 2—3 mg „die schwersten Vergiftungserscheinungen“ gesehen. Wie stimmen nun zu diesen Angaben die hier folgenden? R. Demme (Bern) prüfte das N. an sich selbst. Eine Gabe von 2—3 Tropfen einer 10%igen alkoholischen Lösung machte folgende Erscheinungen. Der scharfe aromatische Geschmack erregte schon nach wenigen Sekunden das Gefühl von Kratzen im Halse und auf der Zunge; gleichzeitig zeigte sich fast jedesmal die Speichelabsonderung vermehrt. Nach einigen Minuten war der Puls um 10—12 Schläge häufiger. Nach 5—10 Minuten drückender dumpfer Kopfschmerz in der Stirngegend, Schwindel und Stumpfsein. Auf 5—6 Tropfen traten diese Zufälle noch rascher und deutlicher ein, ebenso Ziehen und fibrilläre Zuckungen in beiden Masseteren. Auf 10 Tropfen der 10%igen Lösung, d. h. nach einer Dose, welche die Maximaldose mindestens um das 50fache übersteigt, waren die Zufälle noch deutlicher, wozu noch hinzukommt erschwerte Bewegung der Unterkiefer, fibrilläres Zucken einzelner Muskelgruppen der Gliedmassen; das Ziehen in den Masseteren dauerte über ½ Stunde an. Weiter aber erfolgte nichts. Einwirkung auf Verdauung, Diurese und Defäkation wurden gar nicht beobachtet; auch eine Nachkrankheit trat nicht ein. Dr. Vohl verspürte nach 5 Tropfen unverdünntes N., d. h. nach einer noch 5mal grösseren Dose, als sie Demme genommen hatte, nur etwas Kopfschmerz und eine geringe Eingenommenheit in der Stirn. Einzelne Tropfen gingen an ihm spurlos vorüber. Zu grösseren Gaben konnte er sich lediglich

wegen des unangenehmen und kratzenden Nachgeschmackes nicht entschliessen. — Stegemann sah nach Aufnahme von 18 g N. bloss Brennen im Munde, Würgen, Schwindel und Lähmungsgefühl für einige Stunden eintreten. — Panthel berichtet, dass ein Kellner ein halbes Glas N., welches er für Wein hielt, austrank. Die Symptome bestanden in Brennen im Munde, Erbrechen, Magenschmerz und dreitägigem Kopfweh. Allerdings erfolgte in einem anderen Falle nach „zwei Mundvoll“ Sprengöl bei einem 30jährigen Manne nach 6½ Stunden der Tod. Von Wichtigkeit sind noch die Aeusserungen einiger erfahrenen Praktiker aus neuester Zeit. So berichtete Hochhaus auf dem Kongress für innere Medizin 1904: „Es ist eben vom N. mehrfach die Rede gewesen, und besonders von der Dosierung. Ich habe es auch sehr häufig angewandt, und zwar pflege ich in der Regel eine 1%ige spirituöse Lösung zu verwenden, recht vorsichtig. Ich gebe nur 3mal 3 oder 3mal 5 Tropfen. Dass man aber viel mehr geben kann, das habe ich von einer Patientin erfahren, die mehrfach am Tage einen Theelöffel bis zu einem Kaffeelöffel nahm. Ich war ganz erschrocken darüber, ich habe mich aber überzeugt, dass sie selbst diese Dose (30 mg) ohne nachweisbaren Schaden ertragen.“ v. Noorden äusserte bei derselben Gelegenheit: „Ich habe im Laufe des letzten Jahres ziemlich viel die 5%ige alkoholische Lösung des Nitroglycerins zur Anwendung gebracht, und es wurde auf meiner Krankenabteilung (zu Frankfurt a. M.) festgestellt, dass die Wirkungen sehr viel konstanter, sehr viel sicherer sind, dass man bis zu sehr viel höheren Dosen gehen kann, als man bis jetzt zu gehen gewagt hat. Wir sind häufig zu täglichen Dosen von 10 mg Nitroglycerin gekommen, ja sogar 12 mg, ohne dass, wenn man nur langsam anfängt zu steigen, irgend welche Nachteile zur Beachtung kamen. Es ist uns mehrfach gelungen, in Fällen, wo ein Druck von 180—220 mm Hg im Gefässystem bei häufig vorhergehenden kontrollierenden Messungen herrschte, den Druck durch langsam steigende Nitroglyceringaben herabzusetzen auf 100—120, ja sogar darunter. Und nun ist das merkwürdig, dass der Druck sehr häufig in solchen Fällen nicht nur tief bleibt, solange man das Nitroglycerin giebt, sondern dass sehr häufig noch eine Nachwirkung zu verzeichnen ist, die allerdings verschieden lang ist, in einem Falle 8 Tage, in einem andern 12 Tage, 2 Wochen, 3 Wochen u. s. w. und man kann dann wieder zu neuen Nitroglyceringaben übergehen.“ Zu diesen Angaben über die nicht allzu starke Wirkung auf Menschen stimmt, dass Binz einem Kaninchen von 2 kg 0,5 g N. in den Magen einführen konnte, ohne dass dies Tier auffallend erkrankt wäre. Nach Tierversuchen von Durdufi werden durch N. weder die Vasokonstriktoren noch die Vasodilatatoren für starke elektrische Reize ganz unerregbar. Dass jedoch der Tonus der Gefässe sinkt, lässt sich an überlebenden durchströmten Organen wie an Blutdruckversuchen bei Tieren, wie auch an unseren Patienten leicht nachweisen. Leider tritt rasch Gewöhnung ein, und dann müssen die Patienten zu den oben angeführten Dosen ansteigen.

Die **Sekt.** zeigt besonders Hyperämie und Ekchymosen im Magen und Darm, Hyperämie des Gehirns und seiner Häute, sowie Erguss rötlichen Serums in die Hirnhöhlen. Stärkere Methämoglobinbildung

im Blut scheint noch niemals den Obduzenten bei menschlichen Leichen aufgefallen zu sein. Ueber die Nierenbefunde lassen die Sektionsprotokolle ebenfalls im Stich. Meist ist nur Hyperämie angegeben. Schleimhaut der Luftwege rotbraun. Bei Tieren ist Bildung von MetHb im Blute mehrfach nachgewiesen worden (Dittrich).

Die **Ther.** hat auf Entfernung des Giftes aus dem Darmkanal zu achten. Hypodermaklyse und alkal. Kochsalzinfusion sind von Nutzen. Bei leichten Fällen fand Werber gegen die Eingenommenheit des Kopfes besonders schwarzen Kaffee nützlich. Prophylaktisch achte man darauf, das Mittel anfangs nur in kleiner Menge zu verschreiben.

Nachw. Das N. ist in Wasser nur 1:800 löslich, in Alkohol und namentlich in Aether leicht löslich, von süssem, kratzendem Geschmack; es explodiert beim Erhitzen und wird durch Kochen mit Kalilauge in Glycerin und Salpetersäure zerlegt (es entstehen Krystalle von Salpeter). Aus Organen zieht man es mit 95% Alkohol aus, verdunstet vorsichtig und nimmt mit Aether auf. Die von A. Werber angegebenen Reaktionen, die noch Bruchteile eines Milligramms Nitroglycerin erkennen lassen, beruhen auf der Explosivkraft und auf dem Freiwerden von Salpetersäure in Berührung mit konzentrierter Schwefelsäure; so färbt sich Anilin mit Nitroglycerin und H_2SO_4 blutrot, welche Farbe beim Verdünnen mit Wasser in Dunkelgrün übergeht; ebenso wird Brucin durch Nitroglycerin und H_2SO_4 rot gefärbt. Das Gift scheint ziemlich lange der Fäulnis zu widerstehen. Auch der physiologische Versuch am Frosch, wobei Tetanus entsteht, ist zu empfehlen.

Lit. Field, Med. Times and Gaz. 10 march and 2 april 1858. — Albers, Deutsche Klinik 1864, p. 407. — H. Eulenburg, B. kl. W. 1865, p. 256. — Werber, Deutsche Klinik 1866, Nr. 49 u. 1867, Nr. 40. — Panthel, Memorabilien 1868, p. 158. — Virch. Jbt. 1871, I, p. 352. — Stegemann, Vj. f. ger. Med. Bd. 28, 1878, p. 17. — W. Murrell, Lancet 1883, I, febr. — Matt. Hay, Practitioner **30**, 1883, june, p. 422. — Bourru, Bull. de thér. 1883, p. 337. — Husemann, bei Maschka p. 504. — J. Noër, Ther. Gaz. 1887, p. 459. — H. Sneve, Northwest Lancet **5**, 1885—86, p. 442. — W. Murrell, Ther. Mh. 1890, p. 532. — Dittrich, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 272. — G. E. Reading, Ther. Gaz. 1893, Nr. 5, p. 272. — Th. Schott, Ther. Mh. 1896, p. 139. — Durdufi, Arch. exp. P. Bd. **43**, 1900, p. 123. — Verh. des Kongr. f. inn. Med. 1904. — C. Binz, Ther. d. Gegenw. 1905, Febr. — Bruel, siehe das Citat auf S. 43.

Anhang. Ueber das in vielen Beziehungen dem Nitroglycerin ähnlich sich verhaltende **Amylnitrit** sowie über **Isobutylnitrit, Butylnitrit, Propylnitrit** und **Aethylnitrit** siehe S. 41. In Bezug auf die MetHb-Bildung ist zwischen Nitroglycerin und Amylnitrit kein Unterschied. Auch die Beeinflussung der gefässverengenden und der gefässerweiternden Nerven fand Durdufi bei beiden Giften gleichartig. Bei Versuchen an überlebenden Organen warmblütiger Tiere fanden ich und mein Schüler Paldrock, dass Amylnitrit die Gefässe unabhängig vom Centrum stark erweitert. Mein Schüler Thomson fand dasselbe auch für das Acetanilid und das Nitrobenzol. — Ueber **Natrium nitrosum, Hydroxylamin** und **Phenylhydroxylamin** ist ebenfalls bereits S. 40—44 gesprochen worden.

Lit. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **22**, p. 94. — Thomson, St. Petersb. m. W. 1887, Nr. 27—28. — Alex. Paldrock, Dorp. Arbeiten **13**, 1896, p. 88. — Arth. v. Vorkampff-Laue, Beitr. z. Kenntn. des MetHb u. seiner Derivate. Diss. Dorpat 1892. — Lauder Brunton, Journ. of Anat. and Phys. **5** (Wirk. des Amylnitrit auf die Zirkulation; mit Kurven). — St. Ozil, Etude biblio-

graphique et clinique du nitrite d'amyle. Lille 1880. — Klin.-ther. Wochschr. 1899, Nr. 23, p. 742 (ein Fall von Verg. durch Natrium nitrosum). — Die übrige Lit. siehe S. 43—44.

Das **Methylnitramin** $CH_3NH.NO_2$ wirkt nach Stokvis & Spruyt ebenfalls MetHb-bildend; gleichzeitig erweitert es die Gefässe, erniedrigt den Blutdruck und wirkt auf das Centralnervensystem des Frosches lähmend, auf das der Warmblüter aber vorher reizend, so dass heftige Krämpfe ausbrechen.

Lit. B. J. Stokvis, Sitz.-Ber. der Kgl. Akad. d. Wissensch. zu Amsterdam, Sitzung vom 25. Febr. 1899.

8. Einige andere Stoffe, welche MetHb bilden können.

1. Die **Oximidoverbindungen,** auch kurz als **Oxime** bezeichnet, sind als Hydroxylamin aufzufassen, in welchem 2 H-Atome durch je ein Alkyl vertreten sind. Sie enthalten die zweiwertige Gruppe :N(OH). Ihrer Wirkung nach stehen sie nach Pomfret zwischen den Nitriten und den Aldehyden. Sie machen daher bei Warmblütern unter Umständen zuerst Krämpfe durch centrale Reizung, auf welche Narkose und Lähmung folgt; sie erweitern die Gefässe und dürften unter Umständen MetHb-Bildung veranlassen können. Physiologisch-chemisch ist interessant, dass das unterste Glied derselben, das **Acetoxim** $(CH_3)_2C:N(OH)$ bei innerlicher Darreichung in Aceton umgewandelt wird, wie es umgekehrt aus Aceton und Hydroxylamin leicht gewonnen werden kann. Im Harn eines Hundes, dem 0,5 g Acetoxim eingegeben worden war, fand Schwarz Nitrite, aber kein Hydroxylamin. MetHb fanden weder Paschkis & Obermayer noch Schwarz; um solches nachweisen zu können, müssten grössere Mengen des Giftes direkt ins Blut gespritzt werden.

Lit. G. Scheidemann, Ueber das Verhalten einiger Hydroxylverbindungen im Tierkörper. Diss. Königsberg 1892. — H. Paschkis & Obermayer, Wiener Mh. f. Ch. **13**, 1892, p. 431. — Pomfret, Ther. Blätter 1893, Nr. 6, p. 186. — Leo Schwarz, Arch. exp. Bd. **40**, 1898, p. 184.

2. Aus der Gruppe der **Aldehyde,** denen sämtlich reduzierende und unter Umständen blutzersetzende Wirkungen zukommen, haben wir den Formaldehyd schon S. 89 besprochen. Er bildet kein MetHb, sondern eigenartige Umwandlungsprodukte. Dagegen besitzt der **Aethylaldehyd** CH_3CHO, welcher auch **Acetaldehyd** oder gewöhnlicher Aldehyd genannt wird, und dessen polymere Modifikation, den Paraldehyd, wir unter den Nervengiften kennen lernen werden, ausser narkotischer Wirkung und ausser der Fähigkeit, MetHb zu bilden, nach Albertoni & Pisenti auch noch die Eigenschaft, den Magendarmkanal anzuätzen und bei längerer Darreichung Arteriosklerose, Lebercirrhose und Nephritis zu veranlassen. Sein Vorkommen in gewissen alkoholischen Getränken (im sog. Vorlauf) muss von uns Aerzten als in hohem Grade bedenklich bezeichnet werden. — Der Benzaldehyd, welcher bereits S. 116 besprochen worden ist, besitzt nach Vorkampff-Laue ebenfalls die Fähigkeit, im Reagenzglase schwache MetHb-Bildung hervorzurufen; im Tierkörper scheint er

dies jedoch nicht zu thun; wenigstens finde ich nirgends Angaben darüber.

Lit. P. Albertoni & G. Pisenti, Med. Cbl. 1888, p. 401. — Vorkampff-Laue siehe oben. — K. Bülow (Verhalten einiger Benzaldehydderivate im tier. Org.), Pflüg. Arch. Bd. 57, 1894, p. 93.

3. Die schon S. 149 erwähnte **Gallussäure** $C_6H_2(OH)_3COOH$, welche sich z. B. in den Galläpfeln und im Thee findet und als Arzneimittel benutzt wird, ist ebenfalls ein Reduktionsmittel. Sie hat nach v. Vorkampff-Laue ebenfalls die Eigenschaft extra corpus in Form ihres Natriumsalzes in Blutkörperchen MetHb zu bilden. Bei innerlicher Darreichung kommt diese Eigenschaft aber kaum in Betracht. Im Harn erscheint sie nach Mörner unverändert wieder.

4. Die S. 149 ebenfalls bereits abgehandelte **Galläpfelgerbsäure**, Acidum tannicum, welche als äusserliches und innerliches Arzneimittel so vielfach verwendet wird, besitzt nach v. Vorkampff-Laue zwar auch die Fähigkeit, im Blute MetHb zu bilden, aber sie kommt bei innerlicher Darreichung nie in diesen Mengen ins Blut, weil sie im Darm zerlegt wird. So kommt es, dass Mörner sie nach Verfütterung im Harn nur spurweise, und zwar zu Gallussäure umgewandelt, wiederfinden konnte. Mein Schüler Bauer konstatierte, dass alkalische Tanninlösungen bei intravenöser Einspritzung sehr giftig wirken und eigenartige Organveränderungen liefern. Im Harn trat auch hier nur Gallussäure auf. Nach L. Lewin wird mit Gerbsäure versetztes Blut extra corpus erst hellscharlachrot und dann beim Stehen an der Luft braunrot unter Hämatinbildung. Vor dem Stadium der Hämatinbildung ist jedoch, wie hinzugesetzt werden muss, Methämoglobin nachweisbar. Nach Gautier & Cordier genügen schon 10 mg Tannin, um in 10 ccm Blutlösung den Absorptionsstreifen des sauren MetHb auftreten zu lassen. Wir werden bei Besprechung des Kohlenoxydblutes erfahren, dass die braune Verfärbung bei diesem nicht eintritt und dass wir daher Gerbsäurefällung des Blutes anwenden, um in demselben CO nachzuweisen.

Lit. L. Lewin, Virch. Arch. Bd. 81, 1880, p. 74. — Ch. Th. Mörner, Z. f. physiol. Chem. Bd. 16, 1892, p. 255. — v. Vorkampff-Laue, l. c. p. 42 u. 44. — Vict. Bauer, Beitr. z. Kenntnis des Tannins u. einiger verwandten Substanzen (Tannigen, Gallanol). Diss. Dorpat 1896 (mit Lit.). — Cl. Gautier & M. Cordier, Compt. rend. de la soc. biol. 57, 1904, p. 432.

5. Das **Cephalanthin** $C_{22}H_{34}O_6$, die von meinem Schüler Mohrberg dargestellte wirksame Substanz aus der Rinde der sogenannten amerikanischen Skabiose, Cephalanthus occidentalis L. (Rubiaceae), hat, ganz wie Stadelmann es von dem S. 785 besprochenen Toluylendiamin behauptet, auf Blut extra corpus kaum eine Einwirkung, während es im Tierkörper eine excessive Auflösung der roten Blutkörperchen und eine Bildung von MetHb und von Gallenfarbstoff zur Folge hat. Ein Unterschied vom Toluylendiamin besteht insofern, als sich bei C die Ueberflutung des Blutes mit gelöstem Blutfarbstoff in Ausscheidung von Hb und MetHb im Harne ausspricht. Nebenbei kommt es ganz wie beim Toluylendiamin infolge von Pleiochromie der Galle zu hochgradigem Ikterus und zum Auftreten eines eisenhaltigen Pigmentes an den von Engel & Kiener bezeichneten Körperstellen.

Lit. Carl Mohrberg, Dorp. Arbeiten Bd. 8, 1892, p. 20. — Stadelmann, sowie Engel & Kiener siehe oben die Citate auf S. 786.

6. Das bei den Schlafmitteln noch genauer zu besprechende **Sulfonal** bildet nach Dittrich im Reagenzglas im Brüteschrank aus Hundeblut MetHb, während andere Blutarten sich widerstandsfähiger erweisen. Beim Menschen tritt im Harn nach excessivem Gebrauch von Sulfonal und Trional nicht MetHb sondern ein tieferes Spaltungsprodukt des Blutfarbstoffes, das Hämatoporphyrin, auf, über welches wir unten reden werden.

Lit. Dittrich, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 273.

7. Frisch dargestelltes salzsaures **Methylphenmorpholin** hat, wie ich fand, nicht nur hämolytische sondern auch MetHb-bildende Wirkung. Mein Schüler Becker konnte dieselben für Hunde-, Katzen-, Schweine-, Enten-, Menschen-, Rinder-, Kaninchen, Meerschweinchen-, Hühner-, Tauben-, Frosch- und Fischblut nachweisen. Für Hundeblut war sie am schwächsten, für Fischblut am stärksten. Bei mit dem M. subkutan vergifteten Tieren kommt es zu schweren Leber- und Nierenveränderungen, welche mit der Blutzersetzung im Zusammenhange stehen. Im Harn der Katze treten die z. B. für chlorsaures Kalium, Helvellasäure und Phallin charakteristischen sogen. Tröpfchen auf.

Lit. R. Störmer & H. Brockerhof, Chem. Ber. Jg. **30**, 1897, p. 1631. — F. Lindner, Ueber Phenmorpholinderivate. Diss. Rostock 1902 (rein chemisch). — Hugo Becker, Arch. internat. de Pharmacod. **12**, 1903, p. 73.

8. Das **Alloxantin** $C_8H_4N_4O_7$, welches durch Reduktion von Alloxan dargestellt wird, steht somit zur Harnsäure in naher chemischer Verwandtschaft, wie folgende Formeln zeigen:

$$\text{I. } \underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + O + H_2O = \underset{\text{Alloxan}}{C_4H_2N_2O_4} + \underset{\text{Harnstoff}}{CON_2H_4}.$$

$$\text{II. } 2\ \underset{\text{Alloxan}}{C_4H_2N_2O_4} + H_2 = \underset{\text{Alloxantin}}{C_8H_4N_4O_7} + H_2O.$$

Es ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser. Durch Oxydation wird es in Alloxan zurückverwandelt. Im Tier- und Menschenkörper wurde es bisher noch nicht aufgefunden. Mischt man es extra corpus mit Blut und schüttelt, so bildet es nach Kowalewski und nach Lusini MetHb, wobei es offenbar in Alloxan übergeht. Bei Einführung in den Organismus von Tieren wirkt es nach Lusini central reizend, aber schwächer als Alloxan. Im Harn findet es sich nur spurweise als Alloxantin wieder; daneben ist etwa Dialursäure, Parabansäure und Murexid vorhanden.

Lit. N. Kowalewski, Med. Cbl. 1887, Nr. 1—2 u. Nr. 36—37. — Val. Lusini, Virch. Jbt. 1895, I, p. 398.

Ueber **Schwefelmethämoglobin** wird weiter unten die Rede sein.

V. Gifte, welche Kathämoglobin bilden können.

Wie ich in Bd. I, S. 98 schon kurz erwähnt habe, bezeichnet Klaveren als Kathämoglobin (KatHb) ein in Wasser unlösliches Umwandlungsprodukt des Blutfarbstoffes, welches in seiner chemischen Zusammensetzung der Elementaranalyse zufolge sich vom Hämoglobin nicht wesentlich unterscheidet und wohl nur durch eine innere Atomverschiebung im Molekül des Hb zu stande kommt. Auf meine Veranlassung hat in meinem Institute Takayama sich mit dieser Substanz eingehender beschäftigt. Nach ihm ist KatHb der Sammelname einer durch Gifte entstehenden Gruppe von Umwandlungsprodukten des Blutfarbstoffes, welche tiefer als MetHb, aber höher als Hämatin stehen. Von den Substanzen, welche nach Takayama KatHb bilden, nenne ich z. B. Chloroform, Alkohol, Methylalkohol, freies Jod, jodsaure Salze, Isoform und Jodthion. Dass vermutlich auch Stoffe wie chlorsaures Kalium und Chinon unter Umständen vorübergehend zu Entstehung von KatHb führen können, wurde S. 771 u. 776 schon erwähnt. Die Farbe des trockenen KatHb sowie die Farbe der Lösungen desselben ist teils braun, teils rot. Es ist unlöslich in Wasser, starken, wässerigen Salzlösungen, Alkohol, Methylalkohol, Aceton, Aether, Chloroform. Es löst sich dagegen, namentlich in der Wärme, in sehr verdünnten Alkalien (freien und kohlensauren), in Borax-, Cyankalium- und Natriumphosphatlösungen, ferner in sehr verdünnten Säuren (organischen und unorganischen). Weiter löst es sich in der Hitze in alkoholischen, methylalkoholischen sowie acetonischen Lösungen von Neutralsalzen (z. B. Kochsalz). Alkohol und Methylalkohol verwendet man nach Takayama am besten 60%ig und Aceton 70%ig. Die Kathämoglobine zeigen vor dem Spektralapparate je nach dem Lösungsmittel und der Temperatur 1—3, ja genau genommen selbst 4 Absorptionsbänder, auf deren Einzelheiten ich nicht eingehen kann. Ich begnüge mich, beispielsweise von den 3 Bändern der Lösung des Jodat-KatHb in sehr verd. Alkalien zu reden. Das erste im Rot ist schmal und ähnelt dem MetHb-Streifen, nur liegt es etwas weiter nach rechts als dieser. Der zweite Absorptionsstreifen ähnelt dem des ersten Oxyhämoglobinstreifens, nur ist es bei gleicher Konzentration schmäler als dieses und viel lichtschwächer. Das dritte Absorptionsband des KatHb entspricht genau dem zweiten Bande des sogen. neutralen Hämatins (λ 546—516). Die Lösung in kochsalzhaltigem Alkohol oder Methylalkohol sind rot und haben das Spektrum des neutralen Hämatins; sie färben sich beim Erhitzen unter Umwandlung des Spektrums in das des alkalischen Hämatins braun, werden aber beim Abkühlen wieder rot und bekommen das ursprüngliche Spektrum wieder. Zusatz von Schwefelammon zu Lösungen des KatHb veranlasst Bildung von Hämochromogen. Das zu dem KatHb danach in naher Beziehung stehende sogen. neutrale Hämatin von Arnold habe ich in Bd. I, S. 98 kurz erwähnt. Hier ist nachzutragen, dass Wachholz den Versuch gemacht hat, es als Hämochromogen anzusprechen, wogegen Arnold Protest erhoben hat. Ich bin mit Arnold darüber einig, dass das sogenannte neutrale Hämatin kein Hämochromogen ist, aber ich kann es wie Formanek auch nicht als Hämatin gelten

lassen, sondern muss es mit Takayama für KatHb erklären.

1. In Ergänzung dessen, was ich S. 194 bereits über die **Jodate** gesagt habe, sei hier in Bezug auf das Verhalten zu Blut nach Takayama noch folgendes nachgetragen. Ausser der hämolytischen und der MetHb-bildenden Wirkung haben unsere Salze bei Versuchen extra corpus auch noch die Fähigkeit KatHb zu bilden; ja es kann unter Umständen gleich primär in den der Form nach unveränderten roten Blutkörperchen KatHb gebildet werden. Die verschiedenen Blutarten verhalten sich in dieser Beziehung nicht gleich: während bei den Blutarten der Pflanzenfresser die Hämolyse vorherrscht und die KatHb-Bildung gering ist oder fehlt, herrscht umgekehrt beim Fleischfresserblut die Bildung von KatHb vor und die Hämolyse ist kaum merkbar. Die beiden sich am verschiedensten verhaltenden Blutarten sind die des Kaninchens und der Katze. Auf das der Katze folgt das des Schweines, Rindes, Kalbes, Pferdes, Igels, Maulwurfs, Hammels, Menschen, Hundes, der Taube und des Huhnes. Die Inkubation bis zum Eintritt der Hämolyse bezw. der KatHb-Bildung dauert bei Zimmertemperatur 2—6 Stunden, bei Körpertemperatur aber weniger lange. Abnahme der Blutalkalescenz verstärkt die Giftwirkung; Zunahme der Alkalescenz setzt sie herab. Serumanwesenheit wirkt ebenfalls schützend. Die MetHb-Bildung durch chlorsaures Kalium ist weit stärker als die durch jodsaures; ferner wirkt das Chlorat erst MetHb-bildend und dann zerstört es die Blutkörperchen; beim Jodat geht die Hämolyse der Umwandlung in MetHb voran. Eine Bildung von Hämatin erfolgt nur beim Chlorat und auch hier im Organismus nur minimal, eine reichliche Bildung von KatHb im Reagenzglas nur beim Jodat. Bei mit Jodaten vergifteten Kaninchen und Hunden gelang es Takayama, Hämolyse und Bildung von MetHb nachzuweisen, bei Katzen aber niemals.

2. Das **freie Jod** in Form von Jodjodkaliumlösung wirkt auf Blutkörperchen sowie auf Blutlösung noch schneller und energischer hämolytisch, methämoglobinbildend und kathämoglobinbildend als jodsaure Salze dies thun. Auch Lösungen von krystallisiertem Pferdehämoglobin gehen unter Einwirkung von freiem Jod rasch und quantitativ in Kathämoglobin über. Der Zusatz des Jod darf aber kein unbegrenzter sein. Sobald man nämlich die KatHb-bildende Menge des freien Jods beim Zusatz zu Blut oder Blutkörperchen überschreitet, entsteht ein ganz anderes Produkt, welches in dem von mir als Jodhämol bezeichneten Handelspräparate enthalten ist, und welches gerichtlich chemisch dadurch merkwürdig ist, dass es auf keine Weise in Teichmannsche Krystalle umgewandelt werden kann, wie H. U. Kobert gefunden und Takayama bestätigt hat.

3. Mit dem Namen **Isoform** wird das **Parajodoanisol** $C_6H_4<^{OCH_3}_{JO}$ bezeichnet. Es ist in Wasser schwer und in Alkohol sowie in Aether gar nicht löslich, wirkt aber in Substanz erheblich antiseptisch und wird zu diesem Behufe fabrikmässig dargestellt. Da es bei Schlag explodiert, kommt es nicht pur in den Handel, sondern teils als Gemisch mit gleichen Teilen phosphorsaurem Kalk (Isoformpulver), teils als Gemisch mit Glycerin (Isoformpaste). Innerlich gegeben soll es

die Darmfäulnis erheblich herabsetzen. Nach Heile, der das Mittel an sich selbst prüfte, kann es mehrere Tage hintereinander in Dosen von 2—3 g ohne Schaden eingenommen werden. Kaninchen und Hunden hat dieser Autor wochenlang täglich Dosen von 2—3 g per os und subkutan ohne nachteilige Folgen gegeben, abgesehen von vorübergehender Verminderung der Fresslust. Selbst intraabdominelle Einverleibung soll gut vertragen werden. Die Ausscheidung des Mittels erfolgt nach Röhmann im Harn als Jodphenylschwefelsäure, nachdem vorher beim Zirkulieren im Blute oder schon an der Stelle der Applikation eine Reduktion zu Jodphenol erfolgt ist. v. Mikulicz, der das Mittel kurz vor seinem Tode sechs Monate lang zu chirurgischen Zwecken sehr viel verwendet hat, glaubt auf Grund dieser Versuche mindestens für die Ungiftigkeit des Isoforms einstehen zu können. Bei eingehender Prüfung des Mittels, welche ich durch Takayama anstellen liess, ergab sich, dass es bei direktem Kontakt mit Blut dieses schwer verändert und zwar in viererlei Weise, nämlich hämolytisch, methämoglobinbildend, kathämoglobinbildend und hämatinbildend. Die hämolytische Wirkung ist schwach, die kathämoglobinbildende aber recht stark. Bei intraabdomineller Einverleibung erwiesen sich uns schon Dosen von 0,2 g pro kg bei verschiedenen Tierarten als tödlich. Die Sektion ergab im Abdomen entzündliche schwere Veränderungen mit Bildung von Pseudomembranen, Blutaustritten und Umwandlung von Blutfarbstoff in MetHb und in KatHb. Innerlich verabfolgt wirkte das Mittel zwar nicht letal, aber es zog doch bei grösseren Dosen schon binnen zwei Wochen hochgradige Blutzersetzung nach sich. An einem wegen Jodoformidiosynkrasie mit 3%iger Isoformgaze verbundenen Kranken sah Hoffmann sehr heftige und weit ausgedehnte Hautentzündung auftreten. Nehmen wir die Erfahrungen Takayamas an Tieren hinzu, so haben wir Grund genug, dem neuen Mittel gegenüber skeptisch aufzutreten.

4. Mit dem recht unpassenden Namen **Jothion** wird das **Dijodhydroxylpropan** $CH_2J . CHOH . CH_2J$ bezeichnet und als Mittel zu äusserlicher Applikation empfohlen. Es soll rasch resorbiert und verseift werden und dann wie Jodkalium wirken. Takayama fand, dass es auf Hundeblut stark hämolytisch und sodann kathämoglobinbildend einwirkt. Analog, nur schwächer wirkte es auch auf Hühner- und Taubenblut ein. Methämoglobinbildung konnte nur bei einer einzigen Blutart, nämlich bei Igelblut, wahrgenommen werden, und auch hier nur schwach. Nach subkutaner Einspritzung gehen Kaninchen, Katzen und Hunde zu Grunde, auch wenn nur Dosen von 0,1 g pro kg gewählt werden. Die Erscheinungen bestehen in Schnupfen, Speichelfluss und Lähmung der Nervencentren. Die Sektion weist Blutaustritte namentlich im Intestinaltraktus und entzündliche Veränderungen der Leber und Nieren auf. Im Harn kann Eiweiss enthalten sein. Zahlreiche Hämosiderinkörner in Leber und Milz liefern den Beweis, dass auch eine Blutzersetzung stattgefunden hat. Dass die Resorption selbst von der Haut aus eine sehr starke ist, wird dadurch bewiesen, dass 0,5 g pro kg Katze äusserlich aufgepinselt bereits letal wirkt. Unter allen Umständen wird man also mit diesem Mittel vorsichtig umzugehen haben und darf es nicht etwa mit Jodipin auf eine Stufe stellen.

Wegen weiterer KatHb-bildender Substanzen sei auf Takayama

verwiesen; über die KatHb-Bildung durch Chloroform wird weiter unten noch geredet werden.

Lit. Arnold, Z. f. physiol. Ch. Bd. 29, 1899, p. 78. — E. Formánek, ebenda Bd. 29, 1900, p. 416. — L. Wachholz, Przeglad lekarski 39, 1900, p. 73; Malys Jbt. Jg. 30, 1900, p. 164. — W. Arnold, Przeglad lekarski 39, 1900, p. 104 u. 129. — van Klaveren, Z. f. physiol. Ch. Bd. 33, 1901, p. 293. — B. Heile, Experimentelle Prüfung neuer Antiseptica mit besonderer Berücksichtigung des Parajodoanisols. Samml. kl. Vorträge [N. S.] Nr. 388, Leipzig 1905. — E. Hoffmann, B. kl. W. 1905, Nr. 26. — Dreser, B. kl. W. 1905, Nr. 23. — Masao Takayama, Beiträge zur Toxikologie und gerichtlichen Medizin. Mit 4 Tafeln. Stuttgart 1905 (mit erschöpfender Lit.).

VI. Gifte, welche Hämatoporphyrin bilden können.

Ueber Hämatoporphyrin (Htp) ist in Bd. I, S. 64 u. 104 bereits das Notwendigste gesagt worden. Da sich inzwischen unsere Kenntnisse über die Substanz oder richtiger Substanzgruppe vermehrt haben, empfiehlt es sich hier, einige Ergänzungen zuzufügen.

Die Annahme, dass wir im Htp ein einheitliches Zersetzungsprodukt des Hämatins vor uns haben, lässt sich kaum noch halten. Es scheint mehrere einander ähnliche Stoffe zu geben, welche diesen Namen verdienen. Ferner kann jedes derselben im Harn unfertig d. h. als Hämatoporphyrinogen auftreten. Diese Muttersubstanzen sind aber ungefärbt oder wenig gefärbt. Die Intensität der Färbung eines frischen Harnes ist also seinem Gehalte an Htp durchaus nicht proportional. Auch die Nuance der Färbung der fertigen Htpe ist verschieden. So erhalten wir bei der gewöhnlichen Darstellungsmethode aus Blut mit konz. Schwefelsäure immer zuerst braune und erst nach längerem Aufbewahren rote Produkte, während beide ihren spektralen Eigenschaften nach als fertige echte Htpe anzusprechen sind. Diese spektralen Eigenschaften der Htpe sind von Arth. Schulz kürzlich von neuem eingehend untersucht worden. Während man nach bisheriger Annahme nur die Reaktion der Flüssigkeit als von Einfluss auf das Absorptionsspektrum des Htp annahm und demgemäss ein Spektrum des sauren (2 Streifen) und ein Spektrum des alkalischen (4 Streifen) Htp unterschied, die ich in Bd. I auf S. 105 abgebildet habe, müssen nach Arth. Schulz 5—7 Absorptionsstreifen unterschieden werden, welche je nach den Lösungsmitteln und dem Alter der Lösung verschieden, von der Reaktion aber weniger abhängig sind. Mit dem Namen metallisches Htp-Spektrum bezeichnet dieser Autor die Absorptionsbänder einer Verbindung des Htp mit Zink. Diese Verbindung haben schon Mac Munn, Hammarsten und Garrod beschrieben. Ihr Spektrum sieht dem des O_2Hb und des COHb „zum Verwechseln ähnlich". Wie das letztere ändert es sich auf Zusatz von Schwefelammonium nicht. Bei Zusatz von Salzsäure bis zur sauren Reaktion ändert es sich, kehrt aber bei Zusatz von Natronlauge wieder. Betreffs der vielen Einzelheiten der Schulzschen Untersuchung sei auf das Original verwiesen, dessen vortreffliche Spektraltafel besondere Erwähnung verdient. Von Fr. N. Schulz

besitzen wir eine neue Zusammenfassung alles über die Hämatoporphyrinurie Wissenswerten, der wir die folgenden Notizen entnehmen wollen. Es kann keinem Zweifel mehr unterliegen, dass wir zwischen einer physiologischen und einer pathologischen Hämatoporphyrinurie unterscheiden müssen.

Htp kommt in sehr kleiner Menge im normalen Harn des Menschen und gewisser Tiere vor und ist einer der Faktoren, welche die normale Harnfarbe bedingen. Stokvis glaubte anfangs das Htp des Menschenharns aus dem im Fleisch mitgenossenen Blut erklären zu können. Er gab diese Ansicht jedoch auf, nachdem er auch im normalen Kaninchenharn Htp hatte nachweisen können. Bei diesen Tieren kann das Htp des Harns auch nicht aus der Galle stammen, denn diese ist nach Neubauer stets davon frei. Bei Fleischfressern und beim Menschen stammt dagegen ein Teil des Htp wohl sicher immer aus der Leber. Dieses Organ ist es auch, welches in toxikologischen Fällen auf Htp mit Erfolg geprüft werden kann. Eingegebenes und subkutan eingespritztes Htp geht bei Hunden und Kaninchen leichter in die Galle als in den Harn über (Neubauer); im Organismus gebildetes Htp dagegen scheint unter Umständen von der Leber aus leichter in den Harn als in die Galle überzugehen. Die Ernährungsweise hat nach Stokvis & Keyzer einen wesentlichen Einfluss auf die Menge des vom Menschen im Harn ausgeschiedenen Htp. Nach Genuss von rohem Fleisch nimmt das Htp des Harns zu; nach Weissfleischdarreichung nimmt es ab. Aber auch Salat und Spinat vermehren nach einigen das Htp, weil vermutlich das Chlorophyll in Htp übergehen kann. Schlagende Versuche sind gerade hierfür noch nicht vorhanden. Immerhin ist der Harn der Vegetarier meist ärmer daran als der von Menschen mit gemischter Kost. Andererseits will Nakarai im Harn von Löwen und Tigern des Leipziger zoologischen Gartens trotz Ernährung mit blutigem Fleische das Htp. vermisst haben. Eine Wiederholung auch dieser Untersuchungen, welche allen unseren Vorstellungen widersprechen, ist durchaus am Platze. Zum Zweck des Nachweises unserer Substanz fällt man die Erdphosphate des Harns durch Erhitzen mit Natronlauge, wobei das Htp mit niedergerissen wird. Aus diesem Niederschlage extrahiert man das Htp mit alkoholischer Salzsäure und weist es spektroskopisch nach. Man kann es ferner auch mit Chloroform oder Essigäther aus dem mit Eisenessig angesäuerten Harn ausschütteln. Ueber den im Htp steckenden Hämopyrrolkern liegen von Tschugaeff & Schloesinger sowie von Marchlewski und mehreren seiner Mitarbeiter wichtige Beiträge vor. Hier muss ich mich damit begnügen, darauf hinzuweisen, dass das Hämopyrrol mit Benzoldiazoniumchlorid eine wohlcharakterisierte krystallinische Azoverbindung liefert. Die Krystalle haben braunen Glanz, während die Lösungen teils rot, teils blau aussehen und einen Absorptionsstreifen im Grün besitzen.

Unter den pathologischen Formen der Hämatoporphyrinurie ist die am besten studierte die schon oben beim Methämoglobin kurz erwähnte, nach Darreichung von **Sulfonal** entstehende, welche Stokvis 1889 entdeckte. Vereinzelt war das Vorkommen von Htp im Harn Kranker z. B. schon 1874 von Baumstark und 1883 von Mac Munn beobachtet worden. Von 1889—1897 konnte Fr. N.

Schulz „etwa 2 Dutzend Beobachtungen von starker Hämatoporphyrinurie“ in der Lit. auffinden, die meist durch portweinartige bis kirschrote Färbung des Harns ausgezeichnet waren. Seitdem sind weitere Fälle der gleichen Art zur ärztlichen Kognition gekommen. An Kaninchen sahen Kast & Weiss nach Sulfonaldarreichung kirschrote Färbung des Harns auftreten. Die Prognose für Patienten mit Hämatoporphyrinurie nach Sulfonal ist schlecht; eine grosse Anzahl der daran Leidenden ging zu Grunde. Dies ist mit ein Grund dafür gewesen, das Sulfonal durch andere Schlafmittel zu ersetzen. Aber auch das vom Arzneibuch als **Methylsulfonal** bezeichnete **Trional** (E. Schultze, Herting), das **Tetronal** und im Tierversuch auch das **Dimethylsulfondimethylmethan** sowie das einfache **Diäthylsulfon** (Neubauer) haben dazu geführt, während das äthylsulfosaure Natrium $SO_2(C_2H_5)ONa$ diese Wirkung nicht hat. Nach Smith ist gerade diese Substanz das normale im Harn auftretende Umwandlungsprodukt des Sulfonals. Bei Menschen mit chronischer Vergiftung durch **Blei** hat unter Stokvis Binnendijk übernormale Grade von Hämatoporphyrinurie als fast konstantes Symptom nachweisen können. Weitere hierher gehörige Fälle haben Schulte sowie Deroide & Lecompt mitgeteilt. Da die Blutkörperchen bei der Bleivergiftung, wie wir S. 360 erfahren haben, sehr zeitig der Ehrlichschen körnigen Degeneration unterliegen, ist ein weiterer Zerfall des Blutfarbstoffes dieser Körperchen bis zu Htp verständlich. Es muss daher von seiten der Toxikologie die Forderung aufgestellt werden, dass bei Saturnismus regelmässig neben einer mikroskopischen Prüfung des Blutes auch eine chemische Prüfung des Harnes auf Vermehrung des Htp wie auf andere abnorme Harnbestandteile angestellt wird. Von Krankheiten, welche vereinzelt zu Auftreten von reichlichem Htp geführt haben, nennt Schulz Ulcus ventriculi mit Hämatemesis, Brightsche Nierenkrankheit, hereditäre Syphilis, Lepra, Basedowsche Krankheit, fibrinöse Pleuritis etc. Nach Waldo kommen auch Pneumonie, Typhus, Peritonitis und Rheumatismus in Betracht. Gewiss dürfen wir **blutzersetzende Toxine** bei einzelnen derselben als Ursache ansprechen, während bei anderen Blutaustritte ins Gewebe irgend welcher Organe oder in den Darmtraktus uns das Verständnis für diese Stoffwechselstörung bieten. Ich zweifle nicht, dass bei fast sämtlichen Blutgiften sich im Laufe der Zeit auch gelegentlich übernormale Grade von Hämatoporphyrinurie werden nachweisen lassen. Nach Schulz freilich besteht das Wesen der Hämatoporphyrinurie nicht in einer Steigerung des normalen Hämoglobinstoffwechsels, sondern in einem völlig abnormen Verlaufe desselben; ich möchte beide Entstehungsweisen für möglich halten, sowie auch noch die dritte, d. h. die Bildung aus Chlorophyll der Nahrung.

Lit. Mulder, Journ. f. prakt. Ch. Bd. **32**, 1844, p. 186. — Hoppe-Seyler, Med. chem. Unters. (Berlin 1871), p. 528. — Baumstark, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1874, p. 568. — Mac Munn, Proceed. of the Roy. Soc. of London **31**, 1880—81, p. 211; Journ. of Physiol. **6**, 1885, p. 36; **7**, 1886, p. 243 u. 249; **10**, 1889, p. 79 u. 82. — Nencki & Sieber, Wiener Akad. Sitz.-Ber. Bd. **97**, Abt. IIb, 1888, p. 80; Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 430. — Nencki & Zaleski, Z. f. physiol. Ch. Bd. **30**, 1900, p. 423. — Kratter, Vj. f. ger. Med. [3. F.] Bd. **4**, 1892, p. 62. — Garrod, Journ. of Physiol. **13**, 1892, p. 598; **15**, 1894, p. 108; **17**, 1895, p. 349. — Gamgee, Z. f. Biol. Bd. **34**, 1896, p. 524. — Stokvis, Nederl. Tijdsc. voor Geneesk. 1889, II; Z. f. kl. M. 28, 1895, p. 1; Med. Cbl. 1896, p. 177; Malys Jbt.

29, 1899, p. 841. — Jakob Keyzer, Ueber Htp im Harn. Diss. Freiburg 1897. — Nakarai, D. Arch. f. kl. M. Bd. 58, 1897, p. 165. — H. Quincke, B. kl. W. 1892, p. 889. — A. Kast & Ph. Weiss, ebenda 1896, p. 621. — L. Zoja, Med. Cbl. 1892, p. 705; Archivio di clinica medica 32, 1893. — E. Schultze, D. m. W. 1894, Nr. 7. — Herting, ebenda 1894, Nr. 15. — Schulte, D. Arch. f. kl. M. Bd. 58, 1897, p. 313. — Le Nobel, Pflüg. Arch. Bd. 40, 1887, p. 501. — Ranking & Pardington, Lancet 1890, p. 607. — Salkowski, Z. f. physiol. Ch. Bd. 15, 1891, p. 286. — Derselbe, Praktikum der phys. u. path. Ch. 1900, p. 126. — Neubauer & Vogel, Anl. z. qual. u. quant. Analyse des Harns, dritte Aufl., bearb. von Huppert, 1898, p. 557. — Saillet, Revue de méd. 16, 1896, p. 542. — Hearder, Lancet 1896, Nr. 3820. — Deroide & Lecompt, Compt. rend. de la soc. biol. 50, 1898, p. 396. — Orest Cantelli, Malys Jbt. 1899, p. 323. — E. Nebelthau, Z. f. physiol. Ch. Bd. 27, 1901, p. 324. — O. Neubauer, Arch. exp. P. Bd. 43, 1900, p. 456. — Ziemke, Vj. f. ger. Med. [3. F.] Bd. 22, 1901, p. 231. — Ziemke & Müller, Arch. An. u. Phys. 1901, Suppl., p. 177. — Henry Waldo, Brit. med. Journ. 1901, I, p. 1473. — Fr. N. Schulz, Ergebnisse der Physiol. Jg. 2, 1902, p. 160. — Arth. Schulz, Arch. An. u. Phys. 1904, Suppl., p. 271 (mit Tafel). — L. Tschugaeff & N. Schloesinger, Chem. Cbl. 1905, I, p. 535. — J. Buraczewski & Marchlewski, Z. f. physiol. Ch. Bd. 43, 1905, p. 410. — H. Goldmann & Marchlewski, ebenda Bd. 43, 1905, p. 415. — L. Marchlewski, ebenda Bd. 43, 1905, p. 464. — Hildebrandt, Arch. exp. P. Bd. 53, 1905, p. 90 (neue Sulfone; leider fehlt die Angabe der Wirk. auf Blut). — Takayama, Vj. f. ger. M. Bd. 29, Suppl., sowie die oben S. 818 citierte Monographie. — Giese, Vj. f. ger. M. Bd. 30, 1905, p. 225.

VII. Gifte mit eigenartiger Wirkung auf das Blut.

1. Schwefelkohlenstoff.

Der Schwefelkohlenstoff, Carboneum sulfuratum, CS_2, ist schon seit 1796 bekannt. Er ist in reinem Zustande eine wasserhelle, nicht unangenehm riechende, stark lichtbrechende Flüssigkeit. An der Luft verändert er sich im Geruch und nimmt eine gelbe Färbung an. Er ist in Aether, Chloroform, fetten Oelen und in abs. Alkohol leicht löslich, in Wasser aber sehr schwer löslich. Seine Dämpfe mit Luft gemengt sind explosibel. Als Verunreinigung findet sich der CS_2 z. B. im Leuchtgas und im Rohbenzol. Er siedet schon bei 46 ° C.

Aet. Technisch wird CS_2 als Lösungsmittel für Phosphor in Zündhölzchenfabriken, in Kautschukfabriken zum Vulkanisieren, zum Zusammenfügen von Fahrradreifen, Gummiballhälften etc., ferner als Lösungsmittel von Fett bei Behandlung von Lumpen, Knochen, Rohwolle, Oelfrüchten benutzt. Die mit allen diesen Manipulationen betrauten Arbeiter erkranken nicht selten chronisch, während zu akuter Intoxikation nur Platzen eines Ballons oder Verwechslung mit Getränken Anlass giebt. Schon bis zum Jahre 1890, in welchem Rosenblatt die Kasuistik zusammenstellte, lagen zahlreiche Fälle vor. Seitdem sind noch viele neue hinzugekommen, trotzdem man durch bessere Ventilation der Arbeitsräume dem Ausbrechen der chron. Verg. nach Möglichkeit Einhalt zu tun sucht.

Wirk. Der CS_2 wirkt durch seine Lipoidlöslichkeit auf das Blut, auf das Centralnervensystem und auf die parenchymatösen Organe schädigend. Bei der chron. Verg. tritt die Schädigung des Central-

nervensystems so stark in den Vordergrund, dass man sehr wohl unser Gift neben Chloroform und Chloralhydrat unter den Nervengiften abhandeln kann, und dass wir auch hier die chron. Verg. von akuten trennen müssen. Ueber die Art der Einwirkung auf das Blut ist viel gestritten worden. Nachdem auf die Autorität von Dragendorff hin noch Westberg energisch für Bildung von MetHb eingetreten war, ist durch Kromer in Dorpat und durch Haupt in Rostock die Frage dahin entschieden worden, dass es sich nicht um MetHb-Bildung, sondern um schwere Schädigung der roten Blutkörperchen mit Hämolyse handelt. MetHb wird umgekehrt, falls es auf oxydativem Wege entstanden war, durch CS_2 zunächst in Hb zurückverwandelt. Die Schädigung der roten Blutkörperchen ist eine so schwere, dass es bis zur Abspaltung von Hämosiderin kommen kann.

a) Akute Vergiftung.

Sympt. Zwei durch v. Brunn in Cöthen unlängst beschriebene Fälle zeigen recht gut die schwerste Form der akuten Verg. Ein junger Landwirt hatte behufs Vernichtung von Hamstern dem bei ihm beschäftigten Arbeiter eine mit Schwefelkohlenstoff gefüllte Bierflasche in dessen Frühstückstasche gesteckt. Bevor er den Arbeiter von dem Inhalte der Flasche zu benachrichtigen vermochte, war er abgerufen worden. Beim Frühstück findet der Arbeiter die Flasche, glaubt eine besondere Aufmerksamkeit resp. Liebesgabe seiner Frau darin zu erblicken und nimmt einen tüchtigen Schluck von dem vermeintlichen Weissbiere. Ein herbeigerufener Arzt findet ihn bei klarem Bewusstsein, über heftige, brennende Schmerzen in der Magengegend und Uebelkeit klagend; auf seine Anordnung wird zunächst Milch verabreicht, um Erbrechen zu bewirken, doch mit geringem Erfolge. Nach seiner Ueberführung ins Krankenhaus stirbt er daselbst noch in derselben Nacht. Excitationserscheinungen sind augenscheinlich überhaupt nicht aufgetreten. Im anderen Falle hat ein alter Mann gegen 7 Uhr Abends aus einer mit „Gift“ signierten, neben der Pferdestallthür von den aus dem Felde zurückkehrenden Arbeitern deponierten, grossen Steingutflasche, in der er Schnaps oder Bier vermutete, einen Schluck genommen, denselben aber des schlechten Geschmackes wegen, angeblich sofort wieder ausgespieen mit den Worten: „Hintergeschluckt habe ich noch nichts“. Um den üblen Geschmack zu vertreiben, genoss er in der Schenke einige Schnäpse und später zu Hause auch Abendbrot. Kurz nach dem Essen stellte sich Erbrechen ein, welchem eine Ohnmacht folgte, aus der Patient nicht wieder erwachte; gegen 11 Uhr trat in tiefem Koma der Tod ein. Also auch hier handelte es sich um primäre Lähmung des Gehirns ohne vorhergehende Reizung. In einem aus dem Jahre 1886 stammenden Falle trat 2¼ Stunden nach Einnehmen von 15 g CS_2, ebenfalls ohne vorhergehende Reizung, der Tod durch Atemlähmung ein. Auch durch Einatmen ist einmal eine akute letale Verg. bei einem trunkenen Manne zu stande gekommen. Ueber die akute Wirkung kleiner Dosen auf den Menschen sind wir durch Selbstversuche von Rosenblatt und von Hertel orientiert. Kunkel fasst dieselben in folgende Sätze zusammen. Zuerst ganz unmotivierte Erheiterung, der bald dumpfe Schwere im

Kopfe folgt, die ausserordentlich hochgradig wird; dazu Hitze im Kopfe, starke Kongestionen, dann schwere Schwindelanfälle mit beginnender Bewusstseinstrübung. Bewegung steigert die Kopfschmerzen. Im Munde unangenehmer, erst süss brennender, dann salzig-bitterer Geschmack, Kratzen im Halse, Husten, Uebelkeit, Singultus bis zum Erbrechen, Brennen und Thränen der Augen. Bei noch höherer Konzentration des eingeatmeten Giftes kommt bald Taubsein und pelziges Gefühl in den Armen, sowie Beschleunigung und Unregelmässigwerden der Atmung zu stande. Ob reiner oder gewöhnlicher stark stinkender CS_2 eingeatmet bezw. eingenommen wird, ist für die Wirkung nach Lehmann ohne Belang. Die in der Technik häufige Beimengung von Chlorschwefel ist nach diesem Autor ebenfalls ohne Einfluss. Bei stundenlangem Aufenthalt in der CS_2-Sphäre machen schon Mengen von 1,5—3,0 mg CS_2 im Liter Luft Beschwerden; bei 6 mg im Liter Luft treten diese Beschwerden schon nach 20 Minuten auf. 10 mg im Liter machen bereits Lähmungserscheinungen und 12tägige Nachwirkungen. Da festgestellt werden konnte, dass von dem eingeatmeten Gift 93—96 % unverändert mit der Exspirationsluft wieder entweichen, so berechnet sich eine ausserordentlich kleine Menge als Ursache der genannten Beschwerden. Bei Katzen sah Westberg, gleichgültig, welche Applikationsweise gewählt wurde, als Ausdruck cerebraler Reizung Konvulsionen auftreten, begleitet von hochgradiger Blutzersetzung und gefolgt von Lähmungen. Der Tod erfolgt durch Paralyse des Atemcentrums. Nach meines Schülers Haupt Versuchen kommt es nur bei subakuter und chronischer Verg. zu Schwund der roten Blutkörperchen und gleichzeitiger Vermehrung der weissen. Betreffs der Formen der letzteren sei auf Haupt verwiesen.

Sekt. Der Befund kann bei Menschen und Tieren, abgesehen vom Geruch der Eingeweide, negativ sein. Meist zeigt jedoch der Magen lokale Reizungs-, ja Entzündungserscheinungen, falls das Gift eingenommen worden war. Die Totenflecke können hellrot sein (Harmsen).

Ther. Nach innerlicher Verg. Auswaschung des Magens und Darms. Bei jeder Art der akuten Verg. Sauerstoffatmung und Transfusion mit Ringerscher Lösung.

b) Chronische Vergiftung.

Wirk. Es handelt sich hier um chronische Ernährungsstörungen, welche nur z. T. auf Konto der dauernden Blutzersetzung gesetzt werden dürften; die chronischen Veränderungen im Centralnervensystem, in Leber, Niere, Herz etc. müssen auf das Gift direkt bezogen werden. Alle hierher gehörigen Fälle kamen durch Einatmung oder durch Eintauchen der Hände in das Gift zu stande, also kein einziger durch innerliche Zufuhr. So gut wie immer waren die Erkrankenden Arbeiter in Kautschukfabriken.

Sympt. Die ersten genaueren Mitteilungen über die chronischen Vergiftungen verdanken wir Delpech, der in Paris und Umgegend Beobachtungen über diesen Gegenstand sammelte. Dass bei der grossen Ausdehnung der Kautschukindustrie ausser durch Delpechs Nachrichten anfangs nur wenig von ähnlichen Vergiftungen in anderen

Ländern bekannt geworden ist, hat seinen Grund in den besseren Ventilationsvorrichtungen der deutschen und englischen Fabriken. So berichtet Hirt ausdrücklich, dass in einer grossen Hamburger Fabrik nur ungefähr 2 Promille der Arbeiter an Vergiftungssymptomen erkrankten. Im Gegensatz zu jenen standen die kleinen französischen Etablissements mit engen, überaus schlecht ventilierten Lokalitäten, in denen der CS_2-Dunst nach Delpech oft ein so bedeutender war, dass bei Annäherung eines brennenden Körpers unter einer kleinen Explosion blaue Flammen aufleuchteten. Genauere Angaben über den Prozentgehalt der Luft an CS_2 hat Delpech leider nicht gemacht. Derartige wurden, wie schon erwähnt, erst neuerdings von Rosenblatt auf Grund spezieller Versuche an sich selbst in Würzburg unter K. B. Lehmann gewonnen. Er fand, dass 3—6 mg CS_2 im Liter Luft einen längeren Aufenthalt kontraindizieren und 10 mg durch Wirkung auf die Schleimhäute und ein allmähliches Benommenwerden des Sensoriums den protrahierten Aufenthalt von selbst untersagen. Die reizende Einwirkung auf die Schleimhäute gab sich anfangs durch Kratzen im Pharynx, später auch durch Reiz in der Trachea, Bronchitis und Schmerzen in der Lunge zu erkennen. Die nervösen Erscheinungen bestanden in plötzlicher Gemütserheiterung, die schon nach $^3/_4$ Stunden einer dumpfen Schwere im Kopfe Platz machte, in Singultus, Herzklopfen, Präkordialangst, Ameisenkriechen in den Händen, Hitze im Kopf und Brechneigung. Das geistige Arbeiten veranlasste noch mehrere Tage später Kopfschmerzen. Da diese Versuche selbstverständlich sich nicht auf die eigentlich chronische, sondern auf die subakute Verg. beziehen, so werden wir den schädlichen Prozentsatz für Leute, welche monatelang in einer CS_2-Atmosphäre sich aufhalten müssen, noch niedriger als Rosenblatt, d. h. auf unter 3 mg im Liter Luft ansetzen müssen. Wie hoch er in den Gummifabriken bei intensivem Betriebe manchmal wird, ist leider unbekannt. Von neueren Autoren giebt ihn Roeseler (1900) auf unter 2,5—3,0 mg im Liter an.

Das Bild der chronischen Intoxikation an Arbeitern ist ein sehr charakteristisches und, soweit man aus Delpechs Fällen ersehen kann, sehr konstantes. Die von ihm vorgenommene Einteilung der chron. Verg. in zwei Stadien, nämlich in das der Erregung und in das der darauf folgenden Depression, wird von einigen Autoren, besonders von Hirt, geleugnet, der die Regelmässigkeit der Aufeinanderfolge beider Stadien nicht immer wahrzunehmen vermochte, wenngleich auch er zugiebt, dass bisweilen vor der Abnahme der einzelnen Funktionen eine vorübergehende Zunahme derselben zu beobachten war. In einer nicht geringen Zahl der Fälle fehlte aber bei Hirt das Stadium der Erregung vollständig. Roeseler erkennt die Einteilung von Delpech in ein Excitations- und ein Depressionsstadium als berechtigt und praktisch an. Wir besprechen folgende Punkte einzeln:

1. Im allgemeinen gestaltet sich das Krankheitsbild der chron. CS_2-Verg. etwa folgendermassen. Die Arbeiter können wochen-, ja monatelang in der giftigen Atmosphäre leben oder sonst mit dem giftigen Gase in Berührung kommen, ohne dass die schweren Symptome auftreten, ganz abgesehen von der (geringen) Anzahl von Individuen, welche gegen den Einfluss des CS_2 ganz immun zu sein scheinen (Hirt). In der Regel aber verspüren sie schon nach dem ersten

längeren Aufenthalt einzelne Beschwerden, die sich täglich wiederholen und ganz allmählich an Intensität zunehmen. Sie bilden gleichsam das Prodromalstadium und bestehen vor allem in intensivem drückendem Kopfschmerz, der von der Nasenwurzel nach den beiden Schläfengegenden sich ausbreitet, und in einem Gefühl von Schwindel und Betäubung, worüber die Leute besonders am Abend klagen, wenn sie die Arbeit verlassen. Dazu gesellen sich bald Gliederschmerzen, besonders in den unteren Extremitäten, ferner Ameisenkriechen und Jucken an verschiedenen Hautpartien. Bisweilen quält sie ein mehr oder weniger lästiger Husten, durch welchen jedoch keine charakteristischen Sputa zu Tage gefördert werden. Die Atmung ist regelmässig, der Herzschlag etwas beschleunigt. So entwickelt sich unter Zunahme der Beschwerden ein mehr oder weniger prägnantes Excitationsstadium. Die Kranken zeigen dabei eine hochgradige geistige Aufregung, werden auffallend munter und geschwätzig, leicht erregbar, heftig und aufbrausend, zeigen Lust an manchen ihrer Sphäre sonst fernliegenden Dingen u. s. w. Selten kommt es zu einer wirklichen Geisteskrankheit, die sich dann als Exaltationszustand äussert, und wobei selbst Fälle von Tobsucht beobachtet worden sind. Später stellen sich Muskelkrämpfe, Herzpalpitationen, Schlaflosigkeit, Urteilsschwäche etc. ein. Der Geschlechtstrieb ist meist bei beiden Geschlechtern erhöht, die Menses werden unregelmässig, der Urin zeigt einen schwachen Geruch nach CS_2. Erwähnenswert ist, dass dieses Excitationsstadium fast immer, wie selbst aus den Krankengeschichten von Delpech hervorgeht, schon von vornherein mit mancherlei depressiven Symptomen vermischt ist; so klagen die Kranken sehr bald fast ausnahmslos über eine deutliche Abnahme ihrer Muskelkraft. Tritt letzteres stärker hervor, so beginnt damit auch schon das Depressionsstadium, welches nie fehlt und dem ersten, je nach der Heftigkeit und Art der Intoxikation, nach verschieden langer Zeit, d. h. nach einigen Wochen bis mehreren Monaten, nachfolgt. Allmählich schwindet dann die psychische Exaltation, um einer tiefen Abspannung, Entmutigung und Traurigkeit, ja einer Art Stumpfsinn und träumerischem Wesen zu weichen, mit welchem meist Schwächung des Gedächtnisses und Verwirrung der Gedanken verbunden sind. Die Patienten werden unbesinnlich, suchen vergebens nach Worten und sprechen mit lallender, schwer beweglicher Zunge. Die Stimmung ist eine ausnehmend düstere, die Energie des Wollens tief herabgedrückt. Daneben entwickeln sich zahlreiche Anomalien in der sensoriellen und motorischen Sphäre des Nervensystems, die unser Interesse in hohem Grade in Anspruch nehmen.

2. Im Gebiete der Sensibilität beobachtete schon Delpech ab und zu Gefühllosigkeit aller oder einzelner Extremitäten, ja sogar ganz eng begrenzter Stellen, die so vollkommen war, dass man die Kranken mit Nadeln stechen konnte, bis Blut floss, ohne dass eine Schmerzempfindung geäussert wurde. Er bezog diese Erscheinung, die besonders deutlich an den Fusssohlen hervortrat und mit einem Gefühl eisiger Kälte in der ganzen unteren Körperhälfte verbunden war, auf eine direkte, lokale Einwirkung des giftigen Gases auf die unteren Extremitäten, da letztere sich beständig in koncentriertem, am Boden angehäuftem CS_2-Dampf befanden. Diese lokalanästhesierende Wirk. lässt sich sogar akut hervorrufen und therapeutisch verwerten. Neben

der lokalen wurde in einzelnen schweren Fällen aber auch eine allgemeine über die ganze Hautoberfläche, selbst mit Einschluss der Schleimhäute, verbreitete Analgesie und Anästhesie zuerst von Delpech, dann aber auch von anderen Autoren beobachtet. Aehnliche Fälle wurden von Bernhardt, Komorowski, sowie von Bergeron und Lévy berichtet. Die letzteren machten auch die Beobachtung, dass vor Eintritt der allgemeinen Anästhesie schon die Kornea gegen Berührung unempfindlich war. Eulenberg bestreitet zwar die Richtigkeit dieser Beobachtung, da er in einem Versuche dieses Symptom überhaupt vermisste, doch konnten klinische Beobachtungen die von Bergeron und Lévy behauptete Anästhesie der Kornea vollkommen bestätigen. Tavéra konstatierte dieselbe an einem Kranken, der nur einige Zeit bei der Vulkanisation des Kautschuks beschäftigt worden war, und bei dem sie doch so ausgeprägt war, dass man die Hornhaut bequem mit einer Stecknadel einige Sekunden berühren konnte. Nach Roeseler ist die im Gefolge der CS_2-Erkrankung häufig auftretende Anästhesie nur zum Teil eine lokale, bedingt durch direkte Wirkung des CS_2 auf die Haut bezw. deren sensible Nerven. Ein anderer Teil dieser Erkrankungen macht aus centralen Ursachen Anästhesie, und in einem dritten handelt es sich um periphere Neuritis.

In manchen Fällen entwickelt sich schliesslich ein Krankheitsbild, welches ausserordentlich an Tabes dorsalis erinnert und daher als Pseudo-Tabes oder Schwefelkohlenstoff-Tabes bezeichnet worden ist. Es unterscheidet sich von der wirklichen Tabes jedoch durch die bedeutende Herabsetzung der groben Muskelkraft, durch starken Tremor sowie durch Muskelzuckungen und Krämpfe. Köster konnte Tiere durch oft wiederholte Inhalationen ataktisch, anästhetisch und stuporös machen.

3. Hinsichtlich der Motilität bieten sich die mannigfaltigsten Erscheinungen dar. Bald bestehen schmerzhafte Krämpfe oder fibrilläre Zuckungen in verschiedenen Muskeln und Muskelgruppen, bald unfreiwillige Kontrakturen oder Steifigkeit der Extremitäten. Auch epileptiforme Krämpfe hat Delpech mehrfach beobachtet. Konstant entwickelt sich relativ schnell eine allgemeine Muskelschwäche, verbunden mit Zittern, so dass solche Kranke gleich Trunkenen einhergehen. Diese Schwäche kann sich bis zur vollständigen Paralyse steigern, wozu sich dann Atrophie der Muskeln gesellt. Bruce berichtet von drei solchen Fällen. Auffallend war, dass bei zweien der Patienten ausser Lähmung und Muskelatrophie sich auch Entartungsreaktion einstellte. In dem schwersten Falle fehlten Haut-, Patellar- und Sehnenreflexe, während die Sensibilität für thermale, taktile und schmerzhafte Reize fortbestand. Köster sah auch bei seinen Versuchstieren Entartungsreaktion auftreten. Nach Roeseler entstehen die Lähmungen mit Muskelatrophie und Herabsetzung der elektrischen Erregbarkeit bezw. mit Entartungsreaktion z. T. wie die sensibeln Störungen ebenfalls durch periphere Neuritis. Nach Köster kann das Gift sowohl im Rückenmark und Gehirn wie an jeder Stelle der peripheren Nerven Läsionen setzen. Am häufigsten fand dieser Autor das Peroneusgebiet gelähmt. Den Tremor will Köster lediglich aus der Schwäche der Glieder herleiten. Es kann nach Marie bei Männern durch CS_2 zu einer der hysterischen Hemiplegie täuschend ähnlichen Erkran-

kung kommen mit hysterischen Krisen und eigenartiger im Hodensack lokalisierter Aura. Bei Frauen können Ovarie, Clavus hystericus etc. hinzukommen.

Interessant sind ferner zwei von Mendel und B. Kaether beschriebene Fälle von CS_2-Verg. bei Arbeitern, die beim Eintauchen von Gummi in eine Chlorschwefel-CS_2-Mischung sich stets die Finger mit CS_2 beschmutzten. Merkwürdig sind beide Fälle durch die eigentümliche Lokalisation der Lähmung, die auf eine lokale Wirkung des CS_2 durch die Haut auf die Motilität hindeutet. — Im ersteren Falle betraf sie einen 26jährigen Mann, der nach 12jähriger Eintaucharbeit tonische Krämpfe in den ersten drei Fingern der rechten und den zwei letzten der linken Hand bekam. Dies waren gerade die Finger, mit denen er den Gummi in die giftige Flüssigkeit tauchte. Die Krämpfe vergingen zwar nach einiger Zeit, an ihre Stelle trat aber an der rechten Hand das charakteristische Bild der Medianuslähmung. Letztere zeigte sich neben einer erheblichen Störung der Sensibilität im betreffenden Gebiet in einer eigentümlichen Stellung der rechten Hand mit Hyperextension namentlich des Daumens. Der von Kaether beschriebene zweite Fall betraf einen 18jährigen Gummiarbeiter, der nach 1½jähriger Thätigkeit zuerst Schwäche in den Füssen bemerkte, die nach einem Trauma so rapid zunahm, dass Pat. schon nach 2 Monaten seiner Beschäftigung nur noch mit grosser Mühe nachgehen konnte. Dazu gesellte sich eine Paralyse des kleinen Fingers der linken Hand, nach und nach folgte ein Finger dem anderen, bis schliesslich die ganze Hand vollständig steif wurde. Der Hand folgte der ganze linke Arm, wobei zu gleicher Zeit auch das linke Bein gelähmt war. Infolge geeigneter Behandlung schwand zwar die Steifigkeit des linken Fusses und Armes, dafür stellte sich aber so heftiges Intentionszittern ein, dass Pat. die linke Hand zu keiner Arbeitsleistung mehr gebrauchen konnte. Das Rombergsche Symptom war vorhanden, die Patellarreflexe seltsamerweise beiderseits sehr stark; dabei bestand Gedächtnisschwäche, leichte Sprachstörung und Kopfschmerz. Trotzdem Patient ein halbes Jahr dem Wirkungskreise des Giftes entzogen wurde, konnte eine Besserung in seinem Befinden nicht konstatiert werden.

4. Die eigentlichen Sinnesorgane sind gleichfalls manchen Veränderungen unterworfen. So leidet namentlich das Sehvermögen, von einer leichten Umnebelung des Gesichtsfeldes beginnend, bis zur Unfähigkeit feinere Gegenstände zu unterscheiden. Auch retrobulbäre Neuritis, Amblyopie mit herabgesetzter centraler Sehschärfe, völliger Farbenblindheit, aber ohne ophthalmoskopischen Befund, ist beobachtet worden. In geringerem Grade werden auch Gehör, Geschmack und Geruch affiziert.

5. Die CS_2-Psychosen verlaufen am häufigsten unter dem Bilde akuter Manie und Demenz und zwar mit günstiger Prognose. Zum Zustandekommen der schweren depressiven, im ganzen unter dem Bilde hallucinatorischer Paranoia verlaufenden Formen, von welchen nach Laudenheimer 40% unheilbar werden, ist hereditäre Belastung notwendig. Die CS_2-Neurosen sind nicht als toxische Hysterie aufzufassen; sie können ohne jegliche hysterische oder neurasthenische Veranlagung entstehen. Die Aehnlichkeit mit Hysterie kann freilich frappant sein.

6. In der Sphäre der vegetativen Funktionen bestehen

weniger konstante Anomalien. Abgesehen von den selteneren Fällen, wo besonders im Excitationsstadium guter Appetit besteht, ist die Verdauung fast immer durch Entwickelung von Gastritis und Enteritis mehr oder weniger beeinträchtigt. Eine erhebliche Anzahl von Arbeitern leidet an Erbrechen, andere an heftigen, häufig wiederkehrenden Kolikschmerzen. Im Beginne der Vergiftung wechseln häufig Diarrhöen und Verstopfung ab, im späteren Verlauf ist letztere vorherrschend und häufig mit sehr lästiger Flatulenz verbunden. Die Darmgase sollen in hohem Grade mit dem unangenehmen Geruch des CS_2 behaftet sein. Auch der Urin, der häufig unter brennenden Schmerzen in übrigens normaler Menge entleert wird, zeigt diesen Geruch, enthält aber weder Eiweiss noch Zucker. Die Blasenfunktionen können gestört sein. Der Atem hatte gewöhnlich einen „schwefligen" Geruch; die Zirkulation anlangend, war das Herz zwar bei allen scheinbar gesund, mehrere hatten jedoch in den verschiedenen Stadien Herzklopfen; bei denen, welche bereits kachektisch geworden waren, hörte man Nonnengeräusch in den Halsgefässen, offenbar infolge von Anämie, auf die ich gleich noch zu sprechen komme. Die Geschlechtsfunktionen leiden gleichfalls bedeutend. Der im Beginn erhöhte Geschlechtstrieb nimmt später rapid ab und macht zuletzt einer totalen physischen Impotenz mit Abnahme des Volumens der Hoden Platz. Bei Frauen, die nach längerer Beschäftigung in Kautschukmanufakturen niemals mehr Kinder zur Welt bringen sollen, tritt die Menstruation regelmässig zu früh und profuser als normal ein; auch bei ihnen soll sich der Geschlechtstrieb ganz verlieren.

Sekt. Das Blut anlangend, wollte Karl Schwalbe bei subakuter und chronischer CS_2-Verg. an Tieren massenhaften Untergang von roten Blutkörperchen und Entstehung eines schwarzen, malariaartigen Pigmentes aus dem zerfallenden Hämoglobin wahrgenommen haben. Kiener & Engel, Thoma, Haupt etc. vermochten bei Kontrollversuchen dieses Pigment nicht nachzuweisen; dagegen fanden die erstgenannten Autoren konstant Hämosiderin, d. h. ein eisenhaltiges, stark lichtbrechendes gelbes Pigment, welches sich mit Schwefelammon schwärzen lässt, in Milz, Knochenmark, Vena lienalis, Vena portae und in den Leberkapillaren. Von Veränderungen in sonstigen Organen ist, abgesehen von der auffallenden Degeneration einzelner Nerven und Muskeln in den Extremitäten, Fettdegeneration des Herzens sowie der Ganglienzellen des Grosshirns und Rückenmarks zu nennen. Auch Hyperämie, Oedem, kapilläre Blutaustritte und Erweichungsherde kommen in Gehirn und Rückenmark vor. Toxische Schädigung der Spinalganglien wies Köster nach. Niere, Herz, Leber können fettig entartet sein.

Ther. Entfernung der Patienten aus der giftigen Atmosphäre und sorgfältige Behandlung in einem Krankenhaus für Nerven- resp. Geisteskranke. Warme Bäder wirken günstig. Viel mehr ist natürlich prophylaktisch durch gute Ventilation und Schutzmasken zu thun. Das Eintauchen der Hände in H_2S-Lösungen ist streng zu verbieten. Der CS_2-Gehalt der Luft darf 0,8 mg im Liter nicht überschreiten.

Die **Progn.** ist quoad vitam günstig, quoad valetudinem unsicher.

Nachw. In der Leiche von Menschen ist bisher noch niemals CS_2 nachgewiesen worden. Im Blute von vergifteten Tieren hat zuerst Westberg das Gas selbst bei chron. Verlauf des Versuchs nachzuweisen vermocht, indem er im CO_2-Strom destillierte. Als Reaktionen zum Nachw. im Destillat giebt er folgende an:

1. Mischt man CS_2 mit der 5fachen Menge alkoholischen Ammoniaks und erhitzt die Mischung kurze Zeit, so bleibt bei Verdunstung derselben ein Rückstand von Rhodanammonium zurück; fügt man letzterem nach vorheriger Lösung in H_2O einige Tropfen neutralen Eisenchlorids hinzu, so tritt eine Rotbraunfärbung ein. Diese Reaktion ist noch bei 1 mg Substanz verwendbar.

2. Versetzt man CS_2 mit einigen Tropfen einer 8%igen alkoholischen Kalilauge und verdampft das Gemisch im Exsiccator über Schwefelsäure und Aetzkalk im Vakuum, so hinterbleibt ein Rückstand von xanthogensaurem Kalium, welcher sich durch Zusatz von molybdänsaurem Ammon und Schwefelsäure rot färbt. Worauf diese Reaktion beruht, ist unbekannt; sie ist aber noch bei 0,6 mg Substanz brauchbar. Zur quantitativen Bestimmung des CS_2-Gehaltes der Luft wird ein abgemessenes Volumen der Luft durch alkoh. Kalilauge gesaugt, neutralisiert und das entstandene xanthogensaure Kalium mit Jod titriert.

3. Fügt man eine ätherische Lösung von CS_2 zu einer gleichfalls ätherischen Lösung von Triäthylphosphin hinzu, so tritt Abscheidung eines roten krystallinischen Niederschlags, welcher aus einer Doppelverbindung von Triäthylphosphin und Schwefelkohlenstoff $P(C_2H_5)_3CS_2$ besteht, ein. Diese Reaktion, welche Hoffmann angegeben hat, ist noch bei 0,5 mg Substanz verwendbar.

4. Von sonstigen Reaktionen des CS_2 wären noch zu erwähnen die Schwarzfärbung, welche eine alkoholische Bleizuckerlösung durch CS_2 erleidet.

5. Liebermann & Seyewetz empfehlen zum Nachw. des CS_2 z. B. im Benzol den beim Zusatz von Phenylhydrazin entstehenden Niederschlag von phenylsulfokarbazinsaurem Phenylhydrazin, der charakteristische Krystalle bildet.

Lit. F. L. Strumpf, System. Handb. d. Arzneimittellehre Bd. **2**, 1855, p. 531 (ältere Lit.). — Delpech, L'Union méd. 1856, Nr. 66; Gaz. hebd. 1856, Nr. 22. — Derselbe, Mémoire sur les accidents, que developpe l'inhalation du sulfure de carbone. Paris 1856. — Derselbe, Nouv. recherche sur l'intoxication spéciale, que détermine le sulfure de carbone. Paris 1860. — Derselbe, Annal. d'hygiène [2 sér.] T. **19**, 1863, jan., p. 183. — Bergeron & Lévy, Gaz. des hôp. 1864, Nr. 111 und Compt. rend. des séances de la soc. de biol. 1864, p. 49. — Tavéra, De l'intox. par le sulfure de carbone. Thèse de Paris 1865. — Ludim. Hermann, Arch. An. u. Phys. Jg. 1866. — Cloëz, Gaz. des hôp. 1866. — Bernhardt, B. kl. W. 1871, p. 13. — A. Marche, De l'intox. par le sulfure de carbone. Thèse de Paris 1876, p. 64. — Davidson, Med. Times and Gaz. 1878, vol. **2**, p. 350. — L. Poincaré, Arch. de phys. norm. et path. 1879, p. 20. — Tamassia, Del intox. acutissima per sulf. de carb. Pavia 1881. — A. Bruce, Edinburgh med. Journ. 1884, may. — Nettleship, Brit. med. Journ. 1884, vol. **2**, p. 760. — P. Barbes, La France méd. 1885, p. 5. — A. Frost, Brit. med. Journ. 1885, I, p. 133. — M. Sapelier, L'intox. par le sulf. de carb. Thèse de Paris 1885. — L. Leval-Picquechef, Des pseudotabes. Thèse de Lille 1885. — W. Foreman, Lancet 1886, 17 july (tödliche Verg.). — Mendel, B. kl. W. 1886, p. 503. — Hirschberg, Cbl. f. prakt. Augenhk. Bd. **10**, 1886, p. 49. — Karl Schwalbe, Virch. Arch. Bd. **105**, 1886, p. 486. — Kiener & R. Engel, Compt. rend. 9 aug. 1886 u. 1887, p. 394. — Bruno Kaether, Ueber Schwefelkohlenstoffverg. Inaug.-Diss. Berlin 1886. — Pierre Marie, Bullet. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1888, 21 nov., p. 445; Cbl. f. Nervenhk. **12**, 1889, Nr. 2, p. 63 (Beziehungen zur Hysterie; Hemierscheinungen). — K. B. Lehmann, Sitz.-Ber. d. Bayr. Akad. d. Wiss. 1888, p. 151. — Jaenicke, Ztschr. f. Medizinalbeamte 1889. p. 222 (tödliche Verg.). — H. Maass, Ueber CS_2-Verg. Inaug.-Diss. Berlin 1889, — A. M. Edge, Lancet 1889, vol. **2**, p. 467. — Eulenburgs Realenc. Bd. 18, 1889, p. 102 (Kompilation). — E. Gallemaerts, Journ. de Bruxelles 1890, Nr. 14; Annal. d'ocul. T. **104**, 1890, p. 154 (scheinbare retrobulbäre Neuritis nach CS_2). — S. Rosenblatt, Ueber die Wirk. von CS_2-Dämpfen auf den Menschen, nebst Versuchen, deren Giftigkeit zu bestimmen. Diss. Würzburg 1890. — Alex. Westberg, Beitr. zur CS_2-Verg. Diss. Dorpat 1891 (mit weiterer Lit.). — C. Liebermann & A. Seyewetz, Chem. Ber. Jg. **24**, 1891, p. 788 (Nachw. des CS_2 im Benzol). — M. Hertel, Die Einw. des CS_2 auf den Organismus, nebst Versuchen zu bestimmen, wie viel des eingeatm. Gases wieder ausgeatmet wird. Diss. Würzburg 1892. — J. Bonnet, Intox. par le CS_2. Thèse de Paris 1892. —

Lop & Lachaux, Gaz. hebd. 1893, p. 184 (über die nervösen Störungen der chron. Verg.). — Goodno, Gas World 18, 1893, p. 296 (Entfernung des CS_2 aus dem Leuchtgase). — K. B. Lehmann, Arch. Hyg. **20**, 1894, p. 26. — Ch. Martel, De l'hystérie toxique. Thèse de Paris 1894. — F. Raymond, Maladies du système nerveux; Tabes et Pseudotabes. Paris 1894, p. 297. — J. Hampe, Ueber psychische Störungen infolge CS_2-Verg. Leipzig 1895. — Reiner, W. kl. W. 1895, Nr. 52 (Amblyopie). — S. Kalischer, Allg. med. Centralztg. 1896, Nr. 55. — E. Stadelmann, Berliner Klinik 1896, Nr. 98; M. m. W. 1896, p. 600. — Nik. Kromer, Virch. Arch. Bd. **145**, 1896. — Pichler, Ein Beitrag zur Kenntn. d. akuten CS_2-Verg. Berlin 1897. — Argétoyano, Gaz. hebd. 1897, Nr. 17 (Neuritis). — F. Raymond, Leçons sur les malad. du syst. nerveux, sér. 2: Polynévrites d'origine sulfo-carbonée. Paris 1897, p. 69. — H. Melzer, Z. f. anal. Ch. 1898, p. 346 (Nachw.). — R. Laudenheimer, Die CS_2-Verg. der Gummiarbeiter, unter bes. Berücksichtigung der psych. u. nervösen Störungen u. der Gewerbehygiene. Mit 2 Tafeln. Leipzig 1900. — Gg. Köster, Arch. f. Psych. u. Nervkr. Bd. **32**, 1899, p. 569, mit 3 Tafeln; D. Z. f. Nervenhk. 1903, p. 1, mit 3 Abb. — P. Roeseler, Vj. f. ger. M. [3. F.] Bd. **20**, 1900, p. 293. — M. Edel, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1900, Nr. 18. — E. Remak, Neuritis u. Polyneuritis, II. Hälfte. Wien 1900. — E. Rot, B. kl. W. 1901, Nr. 20. — E. Mendel, ebenda Nr. 30. — Uhthoff in Graefe-Saemisch, Handb. d. Augenhk. Lief. 32—34, 1901, p. 45 (mit Lit.). — Th. Bokorny, Pharm. Post 1903, Nr. 20, p. 281 (Wirk. des CS_2 auf Pflanzen). — H. G. Haupt, Arch. internat. de Pharmacod. et de Thér. **11**, 1903, p. 155, mit Tafel (Verhalten der roten und weissen Blutkörperchen). — Aïtoff, Des effets du sulfure de carbone. Thèse de Paris 1905. — E. Harmsen, Vj. f. ger. M. Bd. **30**, 1905, p. 149.

Anhang. 1. Als **Xanthogensäuren** bezeichnet man die primären Ester oder Aethersäuren der Sulfokarbonylsulfokohlensäure. Die gewöhnlichsten sind die Methyl- und die Aethylxanthogensäure $CS{<}^{O.CH_3}_{SH}$ und $CS{<}^{O.C_2H_5}_{SH}$. Letztere ist als ein sehr energisches Konservierungsmittel z. B. für Früchte mehrfach empfohlen worden. Sie zerfällt im Organismus des Menschen und der Tiere in Alkohol und Schwefelkohlenstoff und bedingt daher analoge Wirkungen wie CS_2. Nach Lewin soll sie in der Intensität der Wirkung dem präformierten CS_2 überlegen sein und das Blut ganz besonders stark zersetzen; nach Westberg ist die Wirkung nicht stärker als beim CS_2. Nach Darreichung von Dosen der Säure bis 0,5 g pro kg Tier oder ihrer Salze innerlich oder subkutan erfolgt höchstens Diarrhöe und Erbrechen. Der Genuss von Nahrungsmitteln, in denen Xanthogensäure natürlich nur spurweise enthalten sein könnte und sich durch den Geruch leicht nachweisen lassen würde, wird also kaum jemals ernste Vergiftungserscheinungen veranlassen können.

Nachw. Charakteristisch ist die gelbe Fällung, welche eine Lösung von xanthogensaurem Kali mit Essigsäure und Kupferacetat giebt; ferner die gelbbraune Fällung einer ammoniakalischen Nickellösung mit xanthogensaurem Alkali, sowie die schwarzbraune Fällung einer Kobaltlösung mit letzterer Substanz.

Lit. L. Lewin, Virch. Arch. Bd. 78, 1879, p. 113. — Westberg, siehe oben.

2. Die **trisulfokarbonsauren Alkalien**, d. h. die Salze der Trisulfokohlensäure CH_2S_3, kann man als kohlensaure Salze ansehen, in denen der O durch S ersetzt worden ist. Sie werden nach Lewin durch Kohlensäure in folgender Weise zerlegt

$$Na_2CS_3 + CO_2 + H_2O = Na_2CO_3 + CS_2 + H_2S$$

d. h. es entsteht kohlensaures Natrium, Schwefelkohlenstoff und Schwefelwasserstoff. Ganz dieselbe Zerlegung tritt nach L. Lewin auch bei

der Einführung dieser Salze in den Organismus der warmblütigen Versuchstiere ein, wobei natürlich das Blut alteriert wird. Nach Westberg ist es der Schwefelwasserstoff, welcher in diesem Falle vornehmlich zersetzend auf den Blutfarbstoff einwirkt.

Lit. L. Lewin, Virch. Arch. Bd. 76, 1878 u. Bd. 74, 1878, p. 1 (Natriumsulfantimoniat). — Westberg, siehe oben.

2. Schwefelwasserstoff.

Ich habe S. 28 und 642 dieses giftige Gas bereits abgehandelt und dort gesagt, dass es sowohl unter den örtlich reizenden Giften als unter den Nervengiften als endlich auch unter den Blutgiften und unter den Bakteriengiften seine Stelle finden kann.

Dass der H_2S bei Einatmung sowie bei innerlicher Darreichung und subkutanem Einspritzen der Schwefelalkalien Warmblüter tötet, bevor er auffallende Blutveränderungen hervorgerufen hat, ist dort schon betont worden. Bei Einwirkung desselben extra corpus auf Blut sowie bei längerem Verweilen desselben in der Leiche tritt jedoch seine uns hier angehende spezifische Einwirkung deutlich hervor, welche darin besteht, dass er das von Hoppe-Seyler und von Araki studierte Schwefelmethämoglobin oder Sulfmethämoglobin, welches von Pellacani Sulfhämoglobin genannt wird, bildet. Dieses Sulfmethämoglobin bildet sich nur in sauerstoffhaltigem Blute; es sieht grün aus und zeigt einen Absorptionsstreifen im Rot, welcher dem in Bd. I S. 94 für das MetHb angegebenen der Lage nach ähnlich ist. Setzt man Schwefelammonium und Kalilauge zu, so geht das Spektrum in das des Hämochromogens über. Sulfmethämoglobin bildet sich, wie schon im Bd. I betont wurde, nach Pellacani und nach Araki beim Faulen von Fleisch und färbt dieses aussen diffus grün. Ich bemerke jedoch, dass unter Umständen die grünschwarze Farbe fauler Leichen z. T. von Schwefeleisen herrührt, welches sich aus dem Blutfarbstoff beim weiteren Faulen abgespalten hat, da das Schwefelmethämoglobin sehr leicht zersetzlich ist. — Die uns hier zunächst interessierende Frage, ob bei direkter Einleitung von H_2S in eine Körperhöhle ein Teil dieses Gases durch die Exspirationsluft wieder abgegeben werden kann, hat Peyrou durch eingehende Versuche im positiven Sinne entschieden. Pohl zeigte, dass auch nach Einspritzen von Schwefelnatrium ins Blut oder unter die Haut in der Lunge gasförmiger H_2S zur Abgabe gelangen kann. Die ausgeschiedenen Mengen sind natürlich stets sehr gering. Borri stellt die Wirkung des H_2S mit der der Blausäure und des Kohlenoxyds auf eine Stufe, obwohl in vielen Beziehungen jede dieser Substanzen verschieden wirkt. Allerdings giebt auch dieser Autor zu, dass ganz unabhängig von der Wirkung aufs Blut und schon vor dieser lebensgefährliche Schädigung des Nervensystems eintreten kann. Sehen wir nun zunächst einmal von dieser Nervenwirkung ab, so interessiert uns die weitere Frage, ob bei der H_2S-Verg. überhaupt mit Sicherheit jemals SulfMetHb im Blute vor dem Tode oder wenigstens beim Tode konstatiert worden ist. Diese Frage bildet den Gegenstand einer eingehenden Untersuchung von E. Meyer, auf welche ich absichtlich S. 28 nicht eingegangen bin, da sie uns erst hier jetzt be-

schäftigen soll. Nach ihm haben nur Binet (1896) und Harnack (1897) je in einem Falle von H_2S-Verg. von Menschen an der Leiche die Blutuntersuchung mit Erfolg ausgeführt. In dem Harnackschen Falle handelte es sich um zwei junge Menschen, welche in einem Raume dicht über dem Kloakenkanal geschlafen hatten und durch H_2S-Gas aus dem Kanal vergiftet wurden. Der eine wurde früh tot, der andere bewusstlos aufgefunden, aber wieder zum Leben gebracht. Die Sektion der noch frischen Leiche des Gestorbenen zeigte die charakteristische grünliche Verfärbung an den Bauchdecken. Ferner fand sich Lungenödem. Von dem sehr dunkeln Blute wurde eine Probe aus dem Gehirn und eine aus dem Herzen an Harnack übergeben. Das Hirnblut zeigte keinen Sulfostreifen, sondern nur den Hb-Streifen, obwohl es nach H_2S roch und darüber gehaltenes Bleiacetatpapier dunkel färbte. Das Herzblut roch nicht und seine Dämpfe schwärzten Bleiacetatpapier nicht. Vor dem Spektroskop verhielt es sich wie normales Leichenblut. Ohne Zweifel war hier also nur im Gehirnblute H_2S, im Herzblute nicht. Aber auch im Gehirn war spektroskopisch von SulfMetHb nichts nachweisbar. Der Fall zeigt also von neuem, dass trotz Aufnahme letaler Mengen von H_2S eine Bildung von SulfMetHb nicht stattgefunden hatte, oder dass das gebildete Produkt wenigstens nicht optisch nachweisbar war. Binet verglich die Wirkung der Einatmung H_2S-reicher und H_2S-armer Luft an Tieren und fand, dass beim Tode durch H_2S-arme Luft das Blut optisch normal bleibt, während es nach Einatmung H_2S-reicher Luft regelmässig den Absorptionsstreifen des SulfMetHb aufweist. Meyer, welcher diese Angaben nachprüfte und mit denen von Harnack verglich, benutzte zum Nachw. des H_2S die Caro-Fischersche Reaktion, welche darauf beruht, dass mit Eisenchlorid versetzte salzsaure Lösung von Paraamidodimethylanilin von H_2S gebläut wird. Er leitete durch das Blut einen kräftigen Strom reiner Luft oder reiner Kohlensäure und liess dann diese Luft durch das Reagens streichen. Es ergab sich, dass der Sulfostreifen einen Gehalt des Blutes von 0,0288 Promille an H_2S erfordert, um deutlich nachweisbar zu sein; angedeutet war er noch bei 0,0072 Promille. Die Bläuung des Reagens von Caro-Fischer erfolgte aber noch bei Luftdurchleitung durch Blut, welches nur 0,00072—0,0005 Promille H_2S enthielt. Somit ist der chemische Nachweis von H_2S im Blute zehnmal empfindlicher als der optische des SulfMetHb. Wir haben daher kein Recht zu sagen, dass im Harnackschen Falle kein SulfMetHb gebildet worden war; seine Menge war nur zu gering, um als solches nachgewiesen werden zu können. Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, dass es noch ein recht brauchbares Reagens für kleine Mengen von H_2S giebt, nämlich ammoniakalische Lösung von Nitroprussidnatrium (Král), auf Filtrierpapier getropft und über die betreffende Flüssigkeit gehalten. Es würde zu derartigen Versuchen ebenfalls recht wohl brauchbar sein. Im Blute wird seiner alkalischen Reaktion zufolge sich zunächst natürlich das disponible Alkali mit H_2S zu Na_2S und NaHS verbinden. Meist wird schon dabei der Tod eintreten. Diese zwei Verbindungen sind chemisch leicht nachzuweisen, optisch aber nicht. Erst in zweiter Linie, also meist erst postmortal wird der H_2S den Farbstoff der roten Blutkörperchen ergreifen. Meyer konnte zeigen, dass bei zu diesem Behufe ange-

stellten Versuchen die entstehende Verbindung von SulfMetHb den Schwefelwasserstoff so fest gebunden enthält, dass ein Strom Luft ihn der Lösung der Blutkörperchen nicht entreisst. Wurde jetzt dieser Lösung aber ClH zugesetzt, so belud sich der durchgeschickte Luftstrom mit H_2S und bläute das Reagens. Ich vermute nach allem Gesagten, dass entsprechend der MetHb-Formel $Hb<^{OH}_{OH}$, die des SulfMetHb folgendermassen lautet: $Hb<^{OH}_{SH}$. Ich darf dabei nicht unterlassen, zu erwähnen, dass auch eine ganz andere Auffassung unserer Substanz ihre Vertreter hat. So sagt Harnack: „Dass man dieses Produkt noch immer MetHb nennt, scheint mir ein Unding und wirkt nur verwirrend. — Es hat mit MetHb augenscheinlich nichts zu thun und ist nur braun gefärbt wie jenes. — Es ist eine sehr wenig konstante passagere Verbindung, die durch Alkalien nicht wieder in Hb übergeführt wird. — Dass Sulfhämoglobin als eine Verbindung von MetHb mit Schwefelwasserstoff anzusehen sei, was man aus dem bisher meist gewählten Namen Schwefelmethämoglobin schliessen könnte, erscheint als völlig ausgeschlossen.“ Ich teile aus Gründen, welche anderweitig auseinandergesetzt werden sollen, diese Anschauung nicht. Die gerichtliche Frage, ob beim Fehlen des SulfMetHb-Streifens im Blute doch der Tod durch H_2S eingetreten sein kann, ist unbedingt mit ja zu beantworten. Die zweite Frage, ob beim Fehlen des H_2S auch im Serum des Gesamtblutes doch der Tod durch H_2S erfolgt sein kann, möchte ich verneinen. Wir kommen zu einer dritten für den Gerichtsarzt ebenfalls sehr wichtigen Frage, ob im Körper des Menschen auch ohne Einatmung von H_2S und ohne Einnahme von Schwefelalkalien und von Schwefelverbindungen der alkalischen Erden doch Schwefelwasserstoffvergiftung zu stande kommen kann. Ich glaube, dass dieselbe zu bejahen ist. Der H_2S kann sich nämlich im Organismus des Menschen und der Tiere auf zweierlei Weise, d. h. ohne und mit Beteiligung von Mikroben bilden. Was die nicht bakterielle Bildung unseres Gases anlangt, so sind wir erst vor kurzem durch eingehende Versuche von Heffter & Hausmann darüber unterrichtet worden, dass beim Einnehmen von feinpulverisiertem Schwefel eine Lösung des letzteren durch einen hitzebeständigen eiweissartigen Bestandteil der Darmschleimhaut stattfindet. Auch im Blute und in den Organen sowie in den eiweisshaltigen Nahrungsmitteln (in Milch, Eiern etc.) finden sich derartige Eiweisskörper. Viel grössere Mengen von Schwefelpulver werden aber unter Einwirkung der normalen Darmbakterien, z. B. des Bacterium coli commune, im Darmlumen gelöst, wie diese Bakterien ja selbst ohne Zufuhr von Schwefelpulver aus den organischen schwefelhaltigen Bestandteilen der Nahrung fortgesetzt kleine Mengen von H_2S und von Methylmerkaptan bilden. Ich habe S. 32 bereits den viel zitierten Selbstversuch von Andr. Krause in Dorpat angeführt, der vom eingenommenen pulverförmigen Schwefel 5—10 % im Harn in oxydierter Form wiederfand, die vorher im Darm gelöst und resorbiert sein müssen. Derselbe Autor giebt an, dass er eine Tagesdose von 22 g Schwefel ohne anders als an Durchfall zu erkranken, einnehmen konnte. Ich möchte, wenn ich auch nicht die Furcht von Hugo Schulz selbst

vor minimalen Schwefeldosen teile, auf Versuche Brünings in meinem Institute gestützt, doch vor der Verallgemeinerung des Krauseschen Satzes entschieden warnen und den Verdacht aussprechen, dass bei bestehender Obstipation, wo die Zahl der Darmbakterien doch ins Ungeheure vermehrt ist, auch die Bildung von H_2S excessiv werden und namentlich bei Säuglingen erheblich schaden kann, falls die Schwefeldarreichung längere Zeit fortgesetzt wird. Im Magen findet nach Heffter bei Ausschluss der Mikroben keine Lösung des Schwefels statt, bei bakteriellen Gärungen im kranken Magen aber nach Dauber reichlich und zwar selbst ohne Zufuhr von Schwefelpulver. Von den Mikroben der Infektionskrankheiten vermögen viele, und zwar aerobe und anaerobe, Schwefelwasserstoff zu bilden. So konnten Hueppe, Scholl, Kempner und andere z. B. mittelst Einspritzen der Reinkultur von Choleravibrionen in Hühnereier reichliche H_2S-Bildung erzielen und im Blute rotlaufkranker Schweine haben Petri & Maassen sogar den Streifen der SulfMetHb nachzuweisen vermocht. Warum sollte Analoges nicht auch beim Menschen vorkommen können?

Das **Methylmerkaptan,** CH_3HS, wirkt nach Rekowski auf den Blutfarbstoff nicht zersetzend ein und ist viel weniger giftig als H_2S. Es macht erst Reizung, dann Lähmung des Atemcentrums. Das Methylsulfid, $S(CH_3)_2$, lähmt nach Carri die Centren der Sensibilität, macht aber keine Asphyxie und verbindet sich nicht mit dem Hämoglobin. Das **Aethylmerkaptan** wirkt nach diesem Autor ebenso schwach als das Methylmerkaptan. Mit dem Blutfarbstoff gehen beide nur langsam eine Verbindung ein.

Lit. Hoppe-Seyler, Med. Cbl. 1863, p. 433. — L. Lewin, Virch. Arch. Bd. **74**, 1878, p. 1 (Natriumsulfantimoniat). — J. Peyrou, Comp. rend. de la soc. biolog. 1885, p. 556; 1886, p. 67 u. 515. — Laborde, ebenda 1886, p. 113. — Araki, Z. f. physiol. Ch. Bd. **14**, 1890, p. 405. — A. A. Bruère, Journ. of anat. and phys. **26**, 1892, fasc. 1 (auch über Selen- und Tellurwasserstoff). — A. Klein, Ueber die narkotische Wirk. des H_2S. Diss. Greifswald 1892. — E. Guillié, Ann. d'hyg. publ. **29**, 1893, p. 364 (Kloakengasverg.). — E. Hankel, Vj. f. ger. M. Bd. **5**, 1893, p. 388 (über dasselbe). — R. J. Petri & A. Maassen, Arb. aus dem kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **8**, 1893, H. 3. — L. v. Rekowski, Arch. biol. St. Petersbourg **2**, 1893, p. 305. — W. Kempner, Arch. f. Hyg. Bd. **21**, 1894, H. 3. — L. Borri, Speriment. 1895, 5; Ann. di Chim. e di Farm. **22**, 1895, p. 324. — Ant. Curci, Archivio di Farmacol. 1895, fasc. 9—10, p. 484. — Barnouvin, Répert. Pharm. **54**, 1895, p. 386 (giftige Wirk. des H_2S auf Pflanzen). — Hg. Schulz, Studien über die Pharmakodynamik des Schwefels. Greifswald 1896; Pflüg. Arch. Bd. **54**, 1893, p. 555 (schon sehr kleine Mengen von Schwefel sollen störende Wirkungen haben). — Binet, Revue med. de la Suisse rom. 1896, p. 13. — E. Harnack, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1897, p. 65. — Dauber, Arch. der Verdauungskr. Bd. **3**, 1897, p. 57 u. 177. — Erich Meyer, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 325. — E. Harnack, Z. f. physiol. Ch. Bd. **26**, 1899, p. 558. — Mr. Fürst, Ueber den Tod durch giftige Gase. Berlin 1901 (neben 10 anderen Gasen wird auch H_2S besprochen). — A. Heffter, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 175. — Derselbe & Hausmann, Hofmeisters Beitr. Bd. **5**, 1904, H. 5, p. 213. — E. Pfeiffer, D. Vj. f. öff. Gespfl. Bd. **36**, 1904, p. 306 (Gefahren des H_2S für Sielarbeiter). — Brüning, noch nicht erschienen. — Weitere Lit. ist S. 32 angeführt.

3. Stickoxyd.

Das schon S. 40 erwähnte Stickoxyd NO geht bei sorgfältigem Sauerstoffabschluss mit Hb eine eigenartige von L. Hermann ent-

deckte purpurrote Verbindung, Stickoxydhämoglobin genannt, ein, welche fester als die des Hb mit Sauerstoff und als die mit CO ist. Im lebenden Organismus kann diese Verbindung sich aber nie bilden, weil das NO sich bei Luftzutritt sofort oxydieren würde. Bei intravenöser Einspritzung von NO geht eine solche Oxydation ebenfalls sofort vor sich, und deshalb färbt sich das Blut braunrot, wie wenn man freie salpetrige Säure eingespritzt hätte. Bei Versuchen von Hüfner & Otto ergab sich, dass reines NO mit brauner Lösung von MetHb zusammengebracht sich sofort purpurrot färbt. Weitere Versuche von Hüfner & R. Külz ergaben, dass das Spektrum des so aus dem MetHb erzeugten scheinbaren NOMetHb bei gleicher Konzentration der Lösungen völlig mit dem Spektrum derjenigen Substanz übereinstimmt, welche man durch Einleiten von NO in eine wässerige Lösung von COHb erhält, dass es sich also nicht um NOMetHb sondern um NOHb handelt. Wir haben hier also ganz denselben Fall wie beim Einleiten von CNH in eine MetHb-Lösung, wo sich die braune Farbe ebenfalls momentan in rot verwandelt und wo das scheinbar gebildete CyMetHb sich als CyHb erwies. Bei weiteren Versuchen von Hüfner & Reinbold ergab sich, dass das von einem Gramm MetHb gebundene Stickoxydvolumen doppelt so gross ist als das von derselben Menge MetHb gebundene Sauerstoff- oder Kohlenoxydvolumen. Nach Linossier verbindet sich auch Hämochromogen mit Stickoxyd, wenn man das Gas in eine Lösung des Hämochromogen in ammoniakalischem Alkohol einleitet. Die Verbindung hat lebhaft rote Farbe und zeigt vor dem Spektralapparate zwei Absorptionsstreifen, welche denen des O_2Hb ähnlich sind. Reduktionsmittel ändern an diesem Spektrum nichts.

Lit. Lud. Hermann, Arch. An. u. Phys. 1865, p. 469. — G. Hüfner & J. Otto, Z. f. physiol. Ch. Bd. 7, 1883, p. 65. — G. Hüfner & R. Külz, ebenda, Bd. 7, 1883, p. 367. — Georges Linossier, Compt. rend. **104**, 1887, p. 1296. — F. Emich, Wiener Mh. f. Ch. Bd. **13**, 1892, p. 73 (bequeme Darstellung von reinem NO). — G. Hüfner & B. Reinbold, Arch. An. u. Phys. 1904, Suppl., p. 391.

4. Cyangas, Blausäure und Cyanide.

Vork. u. **Aet.** Das einwertige Radikal CN verhält sich den Halogenen ähnlich. Der Theorie nach kann der N desselben 3wertig oder 5wertig sein. Im ersteren Falle nennen wir das Radikal Nitril- N⋮C-, im zweiten Isonitril-N⋮C. Als Cyangas bezeichnet man das Dicyan C_2N_2, welches sich in geringer Menge im Hochofengas und Leuchtgas findet und bei der Zerlegung der Metallcyanide durch den elektrischen Strom entsteht. Es tritt an Bedeutung sehr zurück gegen die folgenden Verbindungen. Die nicht bittermandelartig, sondern stechend riechende Blausäure HCN, auch Cyanwasserstoff, Acidum hydrocyanicum, Ac. hydrocyanatum oder Ac. borussicum genannt, ist das Nitril der Ameisensäure. Sie kommt im Pflanzenreich, Tierreich und unter den künstlich darstellbaren Substanzen vor. Die reine, wasserfreie Blausäure ist eine ausserordentlich seltene, unbeständige Flüssigkeit, welche, wie das Cyangas, eigentlich nur in Laboratorien angetroffen wird. Die

wässerigen Lösungen derselben, welche im frischen Zustande farblos sind, werden bei der Aufbewahrung ohne Mineralsäurezusatz unter Bildung von Ammoniumformiat rasch unwirksam und später unter weiterer Zersetzung dunkel. Eine 2%ige wässerige Lösung, welche früher überall offizinell war, hat jetzt gar keine Bedeutung mehr. Von den unorganischen Verbindungen der Blausäure, welche ihr analog wirken, sind das Cyankalium KCN, Kalium cyanatum, sowie die seltener benutzten Salze der Schwermetalle wie Cyansilber, Cyangold und Cyanquecksilber zu nennen. Letzteres spielt als Antisepticum neuerdings eine Rolle. Das Cyankalium wird in chemischen Laboratorien sowie in der photographischen Technik viel gebraucht. 2,5 Teile desselben entsprechen, falls es rein ist, 1 Teile wasserfreier Blausäure; meist enthält es jedoch reichliche Mengen cyansaures und kohlensaures Kalium. Das Cyansilber und Cyangold werden zum Vergolden und Versilbern benutzt und führen namentlich bei der Benutzung durch Laien häufig zur Vergiftung. Das schon S. 775 erwähnte Ferrocyankalium sowie das Ferricyankalium, d. h. das gelbe und das rote Blutlaugensalz sind Salze der Ferrocyanwasserstoffsäure $H_4FeC_6N_6$ bezw. der Ferricyanwasserstoffsäure $H_3FeC_6H_6$. Beim Erwärmen in saurer Lösung zersetzen sich diese beiden Säuren unter HCN-Abspaltung. So erklärt es sich, dass beide Salze bei innerlicher Darreichung HCN-Vergiftung veranlassen können, namentlich falls gleichzeitig Säuren genossen werden, während sie bei subkutaner Einspritzung dies nicht thun, sondern unzersetzt im Harn erscheinen. Vinassa beschrieb 1895 Vergiftung einer ganzen Familie durch unter das Kochsalz geratenes Ferrocyankalium. Die freie Blausäure sowohl als die Cyanide sind gegen Hitze ziemlich beständig. In der Technik entsteht HCN resp. eines ihrer Salze und veranlasst gelegentliche Vergiftungen bei vielen Prozessen, z. B. wenn organische Reste mit Alkalien erhitzt werden. Weitere solche Prozesse, die zu Blausäurevergiftung Anlass geben können, sind die Fabrikation der Oxalsäure aus Holzresten und Salpetersäure, die Berlinerblaudarstellung aus Blutlaugensalz und Eisenvitriol, die Färbung mit diesem Farbstoff, die Gewinnung von Phosphorsäure aus Knochen, die Galvanoplastik der Edelmetalle etc. Selbst beim Rauchen der Zigarren entwickelt sich HCN. Im Rauche von 100 g Tabak fand Vogel 82 mg, Habermann aber bei Nachuntersuchungen nur 9,8 mg HCN. Wie Kockel berichtet, bildet sich auch beim Verbrennen von Celluloid HCN; dies hat in Leipzig im Jahre 1900 zum Tode mehrerer Menschen Anlass gegeben. Auch bei Oxydation chemisch reiner Eiweissstoffe mit konz. HNO_3 und H_2SO_4 entsteht 0,50—0,75 % HCN (Plimmer). Dies hat insofern einiges Interesse, weil auch in unserem Organismus beim Zerfall der Eiweissstoffe Gelegenheit zur Cyanbildung gegeben ist. Wir entgehen der Gefahr dieser Vergiftung nur durch rasche Umwandlung in das weniger gefährliche Rhodan. Durch das Gesagte wird es verständlich, dass wir im Tierreich die Blausäure als normales Sekretionsprodukt gewisser Drüsen bei den zu den Myriapoden gehörigen Chilognathen, die wir schon S. 462 erwähnten, antreffen. Max Weber hat bei Fontaria gracilis diese Drüsen genauer untersucht und abgebildet. Es sind Hautdrüsen, welche in den verschie-

densten Körpersegmenten liegen. Sobald das Tier angefasst wird, entströmt das Gift den sogen. Foramina repugnatoria. Wie und woraus das Gift in den Drüsen entsteht, ist unbekannt. Ob noch anderen Tierklassen die Fähigkeit HCN abzusondern zukommt, bleibt zu untersuchen. Im Pflanzenreich treffen wir die Blausäure, wenn nicht präformiert, so doch locker gebunden, z. B. in Gestalt leicht zerleglicher Glykoside, unter deren Zersetzungsprodukten sich HCN befindet. Unsere Kenntnisse über solche HCN liefernde Pflanzen sind in letzter Zeit in ungeahnter Weise bereichert worden. Von den Muttersubstanzen, um die es sich dabei handelt, war lange Zeit nur eine einzige einigermassen gut untersucht, nämlich das Amygdalin (Laurocerasin). Es ist ein Glykosid, welches bitter schmeckt, aber geruchlos und bei Einspritzung unter die Haut oder ins Blut unzersetzt bleibt und daher ungiftig ist (Gréhant). Es wird nämlich erst durch Emulsin, d. h. durch ein in der Stammpflanze stets mit enthaltenes Enzym beim Zerreiben der Pflanzenteile nach folgender Formel zerlegt:

$$\underset{\text{Amygdalin}}{C_{20}H_{27}NO_{11}} + \underset{\text{Wasser}}{2\,H_2O} = \underset{\text{Glykose}}{2\,C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Blausäure}}{HCN} + \underset{\text{Benzaldehyd}}{C_6H_5CHO}.$$

Der Struktur nach ist das Amygdalin eine Verbindung des Benzaldehydcyanhydrins mit einem Disaccharid und hat die Formel

$$C_6H_5C{<}{}^{H\,.\,CN}_{O\,.\,C_{12}H_{21}O_{10}}.$$

E. Fischer hat auch die entsprechende Verbindung mit einer Glukose von der Formel $C_6H_5C{<}{}^{H\,.\,CN}_{O\,.\,C_6H_{11}O_5}$ daraus darzustellen vermocht. Er nennt dieses künstliche Glykosid Mandelnitrilglukosid. Es ist in chemischer Hinsicht dem Amygdalin zum Verwechseln ähnlich und liefert dieselben Spaltungsprodukte, nur dass statt zweier Moleküle Glukose nur ein einziges auftritt. Fischer vermutet, dass auch dieses Glykosid in der Natur neben dem anderen vorkommt. Bei der Amygdalinspaltung ist HCN zwar sofort in aktiver Form vorhanden; genau genommen ist sie jedoch z. T. noch locker an das ebenfalls frei gewordene Bittermandelöl gebunden. Man nennt diese Verbindung Benzaldehydcyanhydrin. Sie wirkt gerade so giftig, als der in ihr enthaltenen CNH entspricht. Ueber die Wirkungen des reinen Bittermandelöls sei auf das S. 116 Gesagte verwiesen; das unreine enthält stets so viel Blausäure, dass es dadurch zu einem gefährlichen Gifte wird. Das reine stellt man am besten synthetisch dar. 17 Teile Amygdalin liefern 1 Teil HCN und 8 Teile Bittermandelöl. Das die Spaltung des Glykosides in den Pflanzen bedingende schon S. 116 und 643—644 besprochene Ferment Emulsin ist wie alle Enzyme schwer rein darzustellen und darum sind die über seine Giftigkeit gemachten früher erwähnten Angaben mit Reserve aufzunehmen. Ich selbst habe nach mässigen Dosen desselben selbst bei direkter Einspritzung ins Blut niemals erhebliche Störungen eintreten sehen. Es findet sich nach Bourquelot, Hérissey und Heut auch in vielen amygdalinfreien Pflanzen, namentlich Flechten und Pilzen. Nach diesen Vorbemerkungen können wir die in Frage kommenden amygdalinhaltigen Pflanzen aufzählen. Bei den Amygdalaceen und Pomaceen finden sich Amygdalin resp. amygdalinähnliche Substanzen teils in den Kernen,

teils in den Blättern und teils in der Rinde. Dass die Kerne von Aepfeln (Pirus malus), Kirschen (Prunus Cerasus), Aprikosen (Prunus Armeniaca), bittern Mandeln (Amygdalus communis var. amara), Pfirsichen (Prunus Persica) etc. bitter schmecken und beim Zerstossen nach Blausäure zu riechen anfangen, ist allgemein bekannt; ungenügend bekannt aber ist, das schon 40—60 bittere Mandeln 70 mg HCN, d. h. Gift genug enthalten, um unter Umständen schwere Vergiftungserscheinungen, ja den Tod eines Erwachsenen zu bedingen. R. v. Hofmann berichtet eine letal verlaufene Verg. eines dreijährigen Knaben durch 7—10 bittere Mandeln. Selbstmorde durch bittere Mandeln finden sich bei v. Hofmann und bei Maschka erwähnt. Seferowitz beschrieb eine durch Pflaumenkerne und Wahlen eine durch Kirschkerne zu stande gekommene HCN-Verg. Eine Frau, welche 20 Aprikosenkerne gegessen hatte, erkrankte nach einer halben Stunde an Schwindel, Kopfschmerz, Uebelkeit, Brechreiz, Magenschmerz und Ohnmacht. Der Atem roch nach HCN. Erst nach Entleerung der Kerne durch ein Brechmittel erfolgte Herstellung. Die Kernreste enthielten noch immer HCN (Deák). Man gebe daher derartige Kerne Kindern nur in mässigen Mengen. Im gebackenen Kuchen sind die bitteren Mandeln weniger gefährlich, da hier die Hauptmenge der Blausäure verdampft ist. Die süssen Mandeln enthalten zwar Emulsin aber kein Amygdalin, und können daher keine Verg. veranlassen. Beim innerlichen Eingeben von emulsinfreiem Amygdalin kann bei Tieren mit langem Darmkanal durch die geformten Fermente des Darmes das Glykosid zerlegt werden, bei Tieren mit kurzem Darm aber nicht oder weniger. So erklärt es sich, dass der Hund gegen Eingabe von Amygdalin viel unempfindlicher ist als das Kaninchen. Die Magensäure des Hundes reicht zu der Spaltung des Glykosides nicht aus. Emulsin wird durch das Pepsin des Magens unwirksam. Das durch Destillation der zerstossenen bitteren Mandeln erhaltene Bittermandelwasser, Aqua Amygdalarum amararum, ist ein sehr viel benutztes Arzneimittel, welches 0,1 % HCN enthält. Das in gleicher Weise aus Kirschkernen dargestellte, in Süddeutschland als harmloser Schnaps verkaufte Kirschwasser enthält oft noch grössere Mengen von Blausäure (bis 0,17 %), so dass es mir nicht recht begreiflich ist, wie die Medizinalbehörde den offenen Verkauf dieses Giftschnapses ruhig mit ansehen kann. Aehnliches gilt auch von den als Persiko und Marasquino bezeichneten Likörarten. Bei Prunus Laurocerasus, dem Kirschlorbeer, findet sich das hier auch wohl als Laurocerasin bezeichnete Glykosid in den Wurzeln und jungen Blättern, und letztere werden daher zur Herstellung des Kirschlorbeerwassers, Aqua Laurocerasi, verwendet. In einem Falle wurde dieses Wasser mit Erfolg zum Selbstmord benutzt. Die Giftigkeit dieses Präparates steht mit dem des Bittermandelwassers auf gleicher Stufe. Bei der sogen. wilden amerikanischen Kirsche, Cerasus serotina Loist s. Prunus serotina Ehrh. s. Cerasus virginiana Michx. und bei der Ahlkirsche, Prunus Padus L., sitzt ein amygdalinartiges Glykosid in den Blattknospen und in der Rinde, und darum wird die Rinde beider Bäume arzneilich, sowie zur Herstellung von Likören vielfach verwertet. In der Rinde der auch hierher gehörigen zwei tropischen Bäume Pygeum parviflorum und

Pygeum latifolium fand Greshoff ebenfalls ein amygdalinartiges Glykosid. Derselbe Autor fand, dass die geruchlosen Blätter von Gymnema latifolium Wallich (Asclepiadaceae) beim Trocknen spezifisch zu riechen anfangen und bei der Destillation Benzaldehydblausäure liefern. Erst seit kurzem weiss man, dass auch in den Samen der Vogelbeere, Sorbus Aucuparia L. s. Pirus Aucuparia Gärtn. (Pomaceae) Amygdalin sowie in Blättern, grünen Früchten und in der grünen Zweigrinde des schon S. 568 erwähnten Holunders, Sambucus nigra L. (Caprifoliaceae) das dem Amygdalin ähnliche Sambunigrin enthalten ist. Ein Kind, welches Vogelbeeren gegessen hatte, starb, wie Otto berichtet, daran. Das Fruchtfleisch der Beeren ist übrigens frei von Gift und die geringe etwa bei der Herrichtung zu Gelée hineinkommende Menge von HCN wird beim Kochen des Gelées verflüchtigt. Guignard sowie Bourquelot & Danjou, welche unabhängig voneinander das Sambucusglykosid gefunden haben, konnten auch ein Emulsin in verschiedenen Teilen dieser Pflanze nachweisen. Nach den letztgenanten beiden Forschern wurden aus 1 kg frischer Holunderblätter 126 mg HCN gewonnen. Spuren von HCN konnten auch aus Sambucus Ebulus gewonnen werden. In den Samen der Futterwicke soll nach Ritthausen ebenfalls spurweise Amygdalin vorkommen und dem Mehle derselben beim Teigankneten Blausäuregeruch verleihen. Auch Asboth hat diesen wahrgenommen; andere wieder konnten das Glykosid in dieser Pflanze nicht finden. Nach van Romburgh enthalten die Blätter der javanischen Indigopflanze, Indigofera galegoides DC. (vergl. S. 649) ein wohl als Amygdalin anzusprechendes Glykosid in solcher Menge, dass sich aus den Blättern 3 % HCN neben reichlichen Mengen von Benzaldehyd gewinnen liessen. In dem Macassaröl, d. h. im Fett der Samen von Schleichera trijuga (Sapindaceae) fand K. Thümmel Benzaldehydblausäure, welche doch sicher aus einem amygdalinartigen Glykoside stammen dürfte. Von Glykosiden, welche HCN nicht neben Benzaldehyd enthalten, sind auch bereits mehrere bekannt. Dunstan & Henry isolierten aus der Durra oder Kaffernhirse, Sorghum vulgare Pers. (Gramineae), deren Same ein am Roten Meere viel genossenes menschliches Nahrungsmittel ist, und deren Kraut als Viehfutter in Aegypten, in einzelnen Ländern Amerikas etc. gebaut wird und nicht selten auf das Vieh giftig wirkt, ein Glykosid Durrin $C_{14}H_{17}O_7N$. Es sitzt in den Stengeln der jungen Pflanze. Ein daneben enthaltenes Enzym zerlegt es unter Wasseraufnahme in Paraoxybenzaldehyd, Glukose und Blausäure. Hier haben wir also ein dem Bittermandelöl sehr nahe verwandtes Spaltungsprodukt. Aber es giebt auch Glykoside, welche die HCN neben einem nicht aromatischen Paarling enthalten. Dieselben zwei Autoren, Dunstan & Henry, isolierten nämlich aus den sogen. Kratokbohnen, d. h. den Samen von Phaseolus lunatus (Papilionaceae) aus Mauritius das Glykosid Phaseolunatin, welches durch Emulsin nach folgender Formel zerlegt wird:

$$\underset{\text{Phaseolunatin}}{C_{10}H_{17}O_6N} + H_2O = \underset{\text{Aceton}}{CH_3COCH_3} + \underset{\text{Blausäure}}{HCN} + \underset{\text{Glukose.}}{C_6H_{12}O_6}.$$

Hier tritt also statt Benzaldehyd das von uns S. 95 besprochene Ace-

ton auf. Da diese Bohnen mehrfach als billiges Nahrungsmittel für Menschen und Tiere empfohlen worden sind, muss der Gehalt an gebundener Blausäure unser Interesse in Anspruch nehmen. In der That liegt auch bereits ein Bericht von Robertson & Wijne vor, wonach ein Schiffsarbeiter und eine ganze Familie nach dem Genuss eines Gerichtes aus solchen Bohnen erkrankten und vier derselben unter Atemnot und Krämpfen starben, obwohl die Bohnen in gehöriger Weise erst eingeweicht und am anderen Morgen in anderem Wasser gekocht worden waren. Dasselbe oder ein ähnliches, Aceton und HCN lieferndes Glykosid ist nach van Romburgh in den bekannten Kautschukpflanzen Manihot Glaciovii Müll. Arg., in Hevea brasiliensis Müll. Arg. und in Hevea Spruceana (Euphorbiaceae) enthalten. Wohl aus demselben Glykoside mag auch die HCN stammen, welche in der Knolle der Cassave, Manihot utilissima Pohl, und zwar in der bitteren Varietät sich neben einem in den Tropen allgemein gegessenen Stärkemehl findet. Heyl konnte auch aus der Caribe, d. h. aus dem knollig verdickten Rhizome von Jatropha angustidens Müll. Arg. in gewisser Jahreszeit HCN abdestillieren. Vielleicht liegt also auch hier das acetonliefernde Glykosid vor. Aus den Keimlingen des Leins, Linum usitatissimum (Linaceae), dessen ich schon S. 560 Erwähnung that, wollen Jorissen & Hairs ein Glykosid Linamarin abgeschieden haben, welches in bitterschmeckenden Nadeln krystallisiert, in Wasser leicht, aber in Alkohol schwer löslich ist. Daneben enthalten die Samen ein Enzym, welches das Glykosid in Glukose, HCN und einen mit Jod und KOH Jodoform gebenden Körper, also vermutlich in Aceton, zerlegt. Das Glykosid ist offenbar nur zu gewisser Zeit, d. h. dicht vor der Keimung und bei derselben, vorhanden, so dass Nachuntersucher es mehrfach nicht finden konnten. In einem von Hollick beschriebenen Falle trat zweimal nach Genuss von Leinsamen bei einem Patienten Taubheitgefühl der Mund- und Rachenschleimhaut mit einem Gefühle von Trockenheit der Haut, Cyanose, Herzklopfen, Erbrechen und starkes Schwächegefühl ein. Es ist denkbar, dass hier das Linamarin an der Vergiftung schuld war. — In den Blättern von Lotus arabicus (Papilionaceae) fanden Dunstan & Henry ein gelbes krystallinisches Glykosid $C_{22}H_{19}NO_{10}$, welches sie Lotusin nannten. Durch ein in den Blättern ebenfalls vorhandenes Enzym, die Lotase, wird beim Zerreiben unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser das Lotusin in Glukose, Lotoflavin $C_{15}H_{10}O_6$ und HCN zerlegt. Das Lotoflavin ist seiner Struktur nach Dihydrooxychrysin und ist isomer mit dem Luteolin der Reseda luteola und dem Fisetin des Rhus Cotinus. Emulsin wirkt auf das Lotusin ebensowenig als die Lotase auf das Amygdalin. Die reichste Ausbeute an HCN liefert unsere Pflanze während der Blütezeit. Die Lotase wird von Alkohol sofort unwirksam gemacht. In den Samen von Gynocardia odorata R. Br. (Bixaceae) ist nicht etwa, wie man früher glaubte, das unter dem Namen Chaulmugra-oil in den Handel kommende Fett, welches bei Lepra, Syphilis etc. in Britisch-Indien als Volksmittel verwandt und jetzt auch in Europa auf den Markt gebracht wird, sondern ein die Verwendung der Pulpa der Samen als Fischbetäubungsmittel bedingende blausäureliefernde Substanz enthalten. Greshoff konnte

daher aus der Pulpa reichliche Mengen von HCN abdestillieren. Power & Lees fanden, dass dieselbe unter Einwirkung eines Enzyms, der Gynocardase aus einem Glykoside Gynocardin $C_{13}H_{19}O_9N$ abgespalten wird. Daneben entsteht Glukose sowie eine weitere Substanz $C_6H_8O_4$, über die noch nichts weiter bekannt ist. Vom Gynocardin finden sich 5 % in den Samen; es ist in Aether und in Chloroform nur schwer, in Alkohol und in Wasser aber gut löslich. Es erwies sich als ungiftig, da tierische Enzyme es nicht zu spalten vermögen; durch Emulsin wird es dagegen leicht zerlegt. Wir sind damit am Ende der Aufzählung der bekannten Glykoside, welche HCN liefern. Es giebt aber eine weitere sehr grosse Zahl von Pflanzen aus den Familien der Aroideae, Tiliaceae, Leguminosae, Rosaceae, Sapindaceae, Celastraceae, Passifloraceae, Sterculiaceae, Rhamnaceae, Convolvulaceae, Ribesiaceae, Ranunculaceae etc., welche beim Zerreiben HCN liefern und bei denen es sich auch um noch unbekannte Muttersubstanzen derselben handelt. Welche Mengen von HCN eine einzige Pflanze liefern kann, dafür diene als Beispiel, dass Greshoff aus den Blättern eines Exemplars von Pangium edule (Bixaceae) 1½ Pfund KCN darstellen konnte. Nun enthält aber diese Pflanze nicht nur in den Blättern, sondern auch in der Stammrinde und in den Früchten die HCN-liefernde Substanz, so dass der ganze Baum eine noch höhere Ausbeute liefern würde. Von kryptogamischen Familien liefert die der Fungi Blausäure entwickelnde Vertreter. So fand Loesecke im Agaricus oreades Bolt. HCN, welche sich erst nach längerem Liegen des Pilzes an der Luft zu entwickeln anfing. S. 624 habe ich bereits bemerkt, dass der Feldchampignon, welcher in der Gegend von Rostock wild wächst, frisch auffallend nach bitteren Mandeln riecht. Dieses Vorkommen einer Substanz in den verschiedensten Pflanzenfamilien legt wie bei den Saponinsubstanzen den Gedanken nahe, dass solche Substanzen pflanzenphysiologische Bedeutung haben müssen. In der That konnte Treub mit Sicherheit die Blausäure als erstes Assimilationsprodukt des Stickstoffs und somit als Ausgangspunkt der Eiweisssynthese für gewisse Pflanzen aus den aufgezählten Familien nachweisen. Die gleiche Beobachtung konnte Soave bei Amygdalus, Pangium edule etc. machen. Soave weist dabei besonders auf die sehr auffallende Thatsache hin, dass beim Aufquellen der bitteren Mandeln in Wasser so lange keine Blausäure auftritt, als der Embryo sich noch im Stadium der Ruhe befindet.

Stat. Die ziemlich häufigen Vergiftungen mit Blausäure sind grossenteils absichtliche, besonders Selbstmorde, weil die Sicherheit und Schnelligkeit ihrer Wirkung allgemein bekannt ist; aber auch zu Giftmord wird sie nach wie vor benützt; Molineux z. B. benutzte sie in Form des Cyanquecksilbers. In den vorigen Jahrzehnten hatten sich die Selbstmorde durch KCN auffallend vermehrt. Ausserdem kommen immer wieder Vergiftungen durch unglückliche Zufälle vor, z. B. beim Zerbrechen von damit gefüllten Flaschen, Einatmen in Laboratorien, ferner durch Eindringen in Wunden (deshalb sind Höllensteinflecke an den Fingern etc. durch Cyankalium nur mit grosser Vorsicht zu entfernen), sowie durch leichtfertiges Verfahren bei Destillation von Kirsch-

wasser, beim Vergolden und Versilbern etc.; endlich sind auch medizinale Fälle durch zu grosse Dosen von Blausäure resp. Bittermandelwasser vorgekommen, während solche durch Verwechslung weisser Salze mit Cyankalium, seit dieses aus dem Arzneischatz gestrichen wurde, nicht mehr vorkommen. Oekonomische leichte Verg. durch Genuss zu reichlicher Mengen von HCN-haltigen Kernen und Likören kommen gewiss häufiger vor, als die Lit. ahnen lässt, und als manche Aerzte für möglich halten. In Wien kamen in dem einen Jahre 1870 unter 37 Vergiftungen 17 durch Cyankalium vor und in Berlin von 1876 bis 1878 unter 432 Vergiftungen 40 mit Blausäureverbindungen, also fast 10 % der Gesamtvergiftungen. Die Mortalität derselben betrug 95 %. Aus dem vorletzten Jahrzehnt stellte Koppel etwa 40 Mitteilungen über HCN-Vergiftungen aus der Weltliteratur zusammen. Im Jahre 1900 kamen in England nur noch 20 Vergiftungen durch KCN vor. Die amtliche preussische Statistik des Jahres 1903 führt dagegen für Preussen als durch HCN, KCN und HCN-haltiges Bittermandelöl zu stande gekommen 38 Fälle auf, also fast das Doppelte von England. Wir ersehen daraus, dass bei uns noch sehr viel gethan werden muss, um diese gefährliche Verg. einzuschränken.

Wirk. Die HCN ist wie das C_2N_2-Gas für tierisches und pflanzliches Protoplasma giftig. Nur einige Klassen von Spaltpilzen werden von ihr nicht alteriert. Schär hat die zuerst von Schönbein beobachtete eigentümliche Wirkung der HCN auf Samen von Pflanzen eingehend weiter untersucht und bestätigt. Danach wird die Keimung durch HCN in nicht zu kleiner Menge zwar nicht für immer unmöglich gemacht, aber doch für die Dauer der Anwesenheit des Giftes aufgehoben. Mein Schüler Goldfarb hat diese Angabe durchaus bestätigt. Nach Schär handelt es sich dabei um eine Lahmlegung aller Enzyme. Wodurch sich die bei der Keimung HCN-produzierenden Samen vor dem selbsterzeugten Gifte schützen, wissen wir nicht; vermutlich wandeln sie die in der Zeiteinheit gebildete minimale Menge von HCN sofort weiter um und entgiften sie dadurch. Bei dieser Gelegenheit sei bemerkt, dass man die die pflanzlichen Enzyme lahmlegende Wirkung der CNH in Australien benutzt hat, um für den Welthandel Obst durch Imprägnieren mit HCN zu konservieren. Im kaiserlichen Gesundheitsamte ist von H. Schmidt festgestellt worden, dass solche Früchte durch Liegen an der Luft die HCN nicht völlig wieder abgeben. Es ist daher diese Konservierungsmethode nicht ungefährlich und demgemäss zu verbieten. Theoretisch nicht unwichtig ist, dass nach Schumacher beim Einleiten von HCN in Bier, Milch, Fleisch, Eiweiss ein Teil des Giftes durch Kondensation verschwindet und dabei entgiftet wird.

Cyangas und Cyanwasserstoff wirken auf Warmblüter graduell nach R. Bunge verschieden und zwar die HCN mehrmals (2—5mal) stärker als das C_2N_2. Umgekehrt wirkt das C_2N_2 lokal stärker reizend auf Haut und Schleimhäute und macht rasch eine Anaesthesia dolorosa. Endlich sind die vom C_2N_2 erzeugten cerebralen Reizerscheinungen viel geringer als die durch HCN hervorgerufenen. Nach Loew & Tsukamoto wirkt C_2N_2 auf Pflanzen und niedere Tiere giftiger als HCN. Von Warmblütern sind Maulesel und Igel für HCN und für C_2N_2 relativ

wenig empfindlich. Mit diesen wenigen Bemerkungen möge das dem Arzt nur selten vorkommende C_2N_2 abgethan sein. Im Nachstehenden haben wir es nur mit der HCN zu thun.

Um die komplizierten Wirkungen der HCN auf höhere Tiere und den Menschen klar zu verstehen, müssen wir vier Grundwirkungen unterscheiden, eine auf das Nervensystem, eine auf den Stoffwechsel, eine auf das Blut und eine auf das Herz.

1. Was die Wirkung auf das Nervensystem anlangt, so tritt die beim C_2N_2 erwähnte lokale Wirkung auf die peripheren Enden der sensibeln Nerven weniger deutlich auf, obwohl sie keineswegs ganz fehlt. Viel wichtiger ist die centrale Wirkung, welche in vorübergehender Reizung (bei Kaltblütern fast ganz fehlend) und darauf folgender Lähmung erst der Krampfcentren, namentlich der in der Hirnrinde gelegenen motorischen Zone, des Vaguscentrums, dann des Wärmecentrums, der vasomotorischen Centra und des Respirationscentrums besteht. Bei grossen Dosen werden fast alle Centren gleichzeitig und oft scheinbar ohne vorhergehende Reizung gelähmt. Da das Herz in diesem Stadium noch funktionsfähig ist, gelingt es oft, durch künstliche Atmung die Lähmung der Centra rückgängig zu machen.

2. Was den Stoffwechsel anlangt, so sahen wir schon oben, dass unser Gift die pflanzlichen Enzyme, welche bei der Keimung der Samen eine Rolle spielen, d. h. nicht die assimilierenden sondern die dissimilierenden, lähmt. Ganz dem entsprechend ist auch die Wirkung auf den Stoffwechsel des Menschen: das die Sauerstoffübertragung von den Blutkörperchen vermittelnde und damit die oxydativen Vorgänge auslösende Enzym wird von der HCN lahm gelegt. Geppert hat durch hochinteressante sehr genaue Stoffwechselversuche nachweisen können, dass das warmblütige Tier unter der Einwirkung unseres Giftes weniger Sauerstoff aufnimmt und weniger Kohlensäure bildet als normal, und zwar selbst dann, wenn mehr als normale Mengen von Sauerstoff künstlich zugeführt werden. Somit ist die HCN-Verg. eine innere Erstickung der Organe bei Gegenwart von überschüssigem Sauerstoff. Diese enorme Verlangsamung des Sauerstoffverbrauches spricht sich aus in dem von Cl. Bernard entdeckten, dann aber auch von Preyer, Gäthgens, Hoppe-Seyler, Geppert etc. immer wieder wahrgenommenen Arteriellwerden des Venenblutes, was bei Kaltblütern dauernd und vorübergehend auch bei Warmblütern in auffallender Weise zu Tage tritt. Die Unvollkommenheit des oxydativen Stoffwechsels spricht sich weiter in Sinken der Blutalkalescenz und in Auftreten von Milchsäure im Blute aus (Zillessen, Geppert). Diese Milchsäure würde bei normalem Ablauf der Stoffwechselvorgänge bis zu Kohlensäure verbrannt werden. Bei Warmblütern geht, falls man nicht Sauerstoffatmung einleitet, die Hellrotfärbung des Venenblutes im Stadium der Krämpfe, wo naturgemäss mehr Sauerstoff verbraucht wird, wieder vorüber. Beim Kaltblüter dagegen, wo die Oxydationsvorgänge viel schwächer sind, bleibt das Blut der Venen nach dem Eintritt der Verg. meist dauernd hellrot, wofern man nicht etwa, wie Zillessen es gethan hat, das Tier erwärmt und dadurch die Sauerstoffzehrung des Organismus wesentlich steigert. Als Folge der mangel-

haften Oxydation im Organismus tritt im Harn nicht selten neben Milchsäure auch Traubenzucker auf.

3. Das Herz ist das ultimum moriens. Bei Versuchen am überlebenden Kalt- und Warmblüterherzen unter Ausschluss von Blut lässt sich zeigen, dass auch das Herz schon von relativ kleinen Dosen gelähmt wird, aber das Nervensystem wird eben von noch viel kleineren schon paralysiert.

4. Bei dem Verhalten des Blutes sind mindestens vier verschiedene Prozesse zu berücksichtigen und zu unterscheiden. Erstens wird, wie ich schon erwähnte, das Venenblut arteriell (Cl. Bernard). Zweitens verliert das HCN-haltige Blut die Fähigkeit H_2O_2 zu zersetzen, d. h. katalytisch zu wirken (Schönbein). Drittens wirkt HCN schon in minimalen Mengen auf Lösungen von braunem MetHb wie das Stickoxyd rötend (Kobert). Gleichzeitig verschwindet das Spektrum des sauren MetHb mit seinem charakteristischen Absorptionsstreifen im Rot und statt dessen tritt ein unscharf begrenzter Absorptionsstreifen in Grün auf, den ich in Bd. I, S. 94 auch bereits abgebildet habe und den ich seiner Entstehungsweise nach seiner Zeit als den Streifen des Cyanmethämoglobins bezeichnet habe. Er entsteht in gleicher Weise auch durch Cyangas. Der Versuch von Czigetti & Strassmann sowie von Richter, diese Verbindung für eine Hämatinsubstanz zu erklären, muss als völlig gescheitert betrachtet werden. Wie v. Zeynek später dargethan hat, handelt es sich dabei allerdings nicht um Cyanmethämoglobin, sondern sogar um Cyanhämoglobin, welches unter gewissen Umständen auch wieder in Hb und dann in O_2Hb übergehen kann. Schütteln mit Sauerstoff genügt zu der Ueberführung in O_2Hb aber nicht. Die direkte Vereinigung von HCN und Hb, welche im Blute Vergifteter ja leicht eintreten könnte, erfolgt aus unbekannten Gründen sehr schwer. Wie v. Zeynek fand, kommt im Cyanhämoglobin auf je 1 Hb auch gerade 1 CN; wir sind daher berechtigt, die Formel CNHb zu schreiben. Viertens giebt es eine von Hoppe-Seyler entdeckte Verbindung von HCN mit alkalischem Hämatin, Cyanhämatin genannt, welche ebenfalls rot aussieht, aber natürlich unter keinen Umständen jemals wieder in O_2Hb umgewandelt werden kann. Unter Einwirkung von Reduktionsmitteln geht sie leicht in Cyanhämochromogen über, welches dem gewöhnlichen Hämochromogen zwar ähnlich, aber mit ihm nicht identisch ist, da seine beiden Streifen etwas nach links verschoben sind. Die Bildung von Cyanhämatin wird beim Nachweis von Blut in alten Flecken häufig angestrebt, um dadurch die Anwesenheit von Hämatin darzuthun. Man löst dazu den Fleck in KCN auf. Im lebenden Körper kommt Bildung von Cyanhämatin höchstens in der Magenschleimhaut nach Einnehmen von KCN zu stande.

Die Aufnahme der HCN erfolgt von allen Applikationsstellen, selbst auch von der äusseren Haut aus. Der Aufnahme folgt meist sehr rasch, oft schon nach Sekunden die Wirkung. Ein Teil des Giftes wird unverändert durch die Lunge ausgeatmet und durch den Schweiss abgegeben. Eine Spur nur erscheint im Harn. Eine wechselnde Menge wird durch chemische Bindung an sogen. disponibeln Schwefel zu Rhodanwasserstoffsäure, welche weit

weniger giftig ist. Man hat davon geredet, dass eine gewisse Gewöhnung an HCN eintreten könne; ich konnte mich von der Richtigkeit dieser Annahme bisher nicht überzeugen.

Dass das KCN seiner stark alkalischen Reaktion wegen die Aetzwirkungen der Aetzalkalien teilt, ist selbstverständlich.

a) Akute Vergiftung.

Dos. let. 0,06 der wasserfreien HCN, 16 g des offizinellen Bittermandelwassers (ein Esslöffel), 17 Tropfen des HCN-haltigen Bittermandelöls und 0,15 chemisch reines KCN gelten seit Jahrzehnten als hinreichend, um einen Erwachsenen zu töten. Experimentell geprüft für gasförmig eingeatmete HCN wurde diese Angabe erst in letzter Zeit durch Lehmann. Nach seinen Versuchen erwies sich die Blausäure bei Katzen in Dosen von 0,03—0,04 Promillegehalt der Luft nach 4—5 Stunden noch als unwirksam. Gehalt der Einatmungsluft von 0,05 Promille führte schon nach 1 1/2 Stunden zu schweren Krankheitserscheinungen. Wenn man berechnet, wie viel Blausäure ein Tier bis zum Tode etwa aufgenommen haben kann, so findet man bei starken Dosen etwa 1 mg, bei schwachen 2,5—5,0 mg pro Kilo. Für den Menschen berechnet danach Lehmann in der That 60 mg, also 0,8—1 mg pro Kilo als Dosis minima letalis. Für das käufliche Cyankalium, welches ja oft bis zur Hälfte fremde Substanzen enthält, kann man nach obigen Angaben 0,25—0,30 g als letale Dose erwarten. In der That sind 2 Fälle bekannt geworden, in welchen 0,24 g innerlich und 0,30 g, als Klystier verabfolgt, den Tod zur Folge hatten (Husemann). Zur Sättigung des zwanzigsten Teiles des Blutfarbstoffes mit Blausäure sind diese Mengen hinreichend, wodurch bewiesen ist, dass die Umwandlung von Hb in CNHb auf keinen Fall als Todesursache ausreichend sein würde. Fast in allen Fällen wurde allerdings weit mehr als die eben tödliche Dose eingeführt. Igel und Maulesel haben eine viel höhere letale Dose als Katzen und Hunde.

Sympt. Bei Tieren sieht man als initiale Erscheinung Dyspnöe und zwar krampfhafte, mühsame, in grossen Pausen erfolgende Atemzüge, bei gleichzeitiger centraler Pulsverlangsamung (Preyer, Lazarski). Gleich darauf treten stürmische Magendarmbewegungen auf und führen zu Erbrechen und Kotentleerung. Dann kommt Abschwächung der Sensibilität, Rauschzustand, Hervorquellen der Bulbi bei erweiterten Pupillen, Schäumen, Speicheln, Ausdruck von Krämpfen, die plötzlich mit einem Schrei einsetzen können, und die sich bis zu Trismus, Tetanus und Opisthotonus steigern, um dann in völlige Lähmung überzugehen, während das Herz noch schlägt. Die Temperatur sinkt schon vom Initialstadium ab. Die Exspirationsluft riecht von Anfang an nach HCN. Die Alkalescenz des Blutes sinkt merkbar ab. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemcentrums zu einer Zeit, wo sämtliche Atemnerven und Atemmuskeln durch elektrische Ströme noch normal erregbar sind (Hayaschi & Muto).

Beim Menschen verläuft die Verg. nach nicht zu grossen Dosen in vier Stadien. Im ersten oder Initialstadium handelt es sich um subjektive Erscheinungen wie Schwindel, Beeinträchtigung der

geistigen Fähigkeiten, Kopfschmerz, Verdunkelung des Gesichtsfeldes, Blutandrang nach dem Kopfe, Präkordialangst, Beklemmung, Brustschmerzen, Herzklopfen. Das zweite oder asthmatische Stadium ist charakterisiert durch Störungen der Atmung, während das Bewusstsein noch nicht aufgehoben ist und noch keine Krämpfe bestehen. Im dritten oder konvulsivischen Stadium herrscht absolute Bewusstlosigkeit, während gleichzeitig heftige Krämpfe vorhanden sind. Die Atmung hat völlig aufgehört. Der Herzschlag erlischt erst zu allerletzt. Die Krämpfe betreffen auch die Kopfmuskeln. Werden sehr grosse Dosen auf einmal genommen, so tritt gleich das vierte, das sogen. asphyktische Stadium, ein, d. h. der Patient sinkt unter Pupillenerweiterung sofort bewusstlos um; es erfolgen höchstens noch 2—3 krampfhafte Atemzüge und nach wenigen Konvulsionen, ja ohne solche, erfolgt sofort der Tod.

Beobachtungen über **Nachkrankheiten** nach Blausäureverg. liegen schon mehrere vor, so von Martin und von Mittenzweig. Im letztgenannten Falle handelte es sich um einen Arzt, der eine Blausäuresektion auszuführen hatte und dabei 3 Stunden lang den giftigen Dämpfen sich aussetzen musste. Er bekam nach einigen Tagen Anwandlungen von Ohnmachten, Verfall der Körperkräfte, Herzschwäche, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Solche Fälle bilden ohne scharfe Grenze den Uebergang zur chronischen Verg.

b) Chronische Vergiftung.

An der Grenze der Nachkrankheiten und der chron. Verg. stehen zwei Fälle, in denen ein Gemisch von Cyankalium und Cyansilber zum Versilbern benutzt und der Staub desselben reichlich eingeatmet worden war. Die Erscheinungen bestanden in Uebelkeit, Atembeschwerden, Mattigkeit und führten in dem einen Falle sogar zu Muskeldegeneration der Extremitäten und chronischem Siechtum. Bei einem von Merzbach beobachteten Versilberer kam es nach mehrjähriger Thätigkeit in diesem Berufe zu Kopfschmerzen, Magendarmstörung, unsicherem Gang, Behinderung der Kieferbewegung und schliesslich zum Tode. Eine Art chronischer Verg. hat Koritschoner an Patienten, welche man zur Abtötung der Tuberkelbacillen in der Lunge wochenlang Blausäureinhalationen machen liess, beobachtet. 25 % dieser Unglücklichen bekamen starke Rötung der Pharynxschleimhaut, lebhaftes Kratzen im Halse, starken Speichelfluss, Kopfschmerz, Uebelkeit, Erbrechen, Pulsverlangsamung, Mattigkeit, ja selbst mehrtägige Albuminurie. Ich möchte den Verdacht aussprechen, dass die gewohnheitsmässigen Kirschwassertrinker ebenfalls einem Siechtum unterliegen, welches nur z. T. auf den Alkohol, im übrigen aber auf die HCN gesetzt werden muss. Positive Angaben darüber kann ich in der Lit. allerdings nicht finden.

Ther. Bisher war die Mortalität der Vergiftungen durch HCN und KCN eine sehr grosse. Es fehlte früher nicht an Laien und auch nicht an Aerzten, welche der Meinung waren, unsere beiden Gifte wirkten ja doch so schnell, dass ärztliche Hilfe immer zu spät kommen werde. Ich teile diese pessimistische Ansicht keineswegs, sondern behaupte

umgekehrt, dass wir wenige Vergiftungen kennen, bei denen Kunsthilfe so sichere Aussicht bietet das Leben zu retten, wie gerade hier. Ist die Atmung bereits schwach oder gar schon ganz erloschen, so muss eine Person dauernd manuelle künstliche Atmung machen. Falls dabei aus einem Stahlcylinder verdichteter Sauerstoff eingeblasen werden kann, so ist schon sehr viel gewonnen. War das Gift innerlich genommen, so ist sofort der Magen auszuwaschen unter Zusatz eines die Blausäure zerstörenden Mittels wie Kalium permanganicum. Das von mir und anderen früher empfohlene 3 %ige Wasserstoffsuperoxyd wirkt als Zusatz zum Magenspülwasser viel langsamer. Es verbindet sich mit der HCN nach der Formel $H_2O_2 + 2HCN = \frac{CONH_2}{CONH_2}$ zu Oxamid, welches in den hier in Betracht kommenden Mengen ungiftig ist (vergl. S. 85). Während nach dem S. 687 Gesagten bei Gesunden nach subkutaner oder gar intravenöser Einspritzung von H_2O_2 rapide Zersetzung desselben zu Wasser und indifferenten gasförmigen Sauerstoff eintreten und durch Luftembolie töten würde, ist bei der uns hier beschäftigenden Verg. durch HCN oder KCN diese katalytische Fähigkeit des Blutes, wie Schönbein fand, sehr herabgesetzt. Ich habe daher den Vorschlag gemacht, 3 %iges H_2O_2 auch subkutan an verschiedenen Körperstellen kubikcentimeterweis einzuspritzen. Es gelangt auf diese Weise der unzersetzte Teil des H_2O_2 zu dem im Blute kreisenden Gift und kann es auch hier noch langsam in Oxamid umwandeln. Der zersetzte Teil des H_2O_2 aber ist auch ganz nützlich, da er dem Blute Sauerstoff gerade im Stadium der mangelhaften Atmungen zuführt. Die nach dieser Methode an vergifteten Tieren und Menschen angestellten Versuche haben widersprechende Ergebnisse geliefert. Weiteres Probieren an Tieren ist wünschenswert. In den Goldwäschereien hat man statt der H_2O_2-Behandlung zeitweise die von Antal empfohlene Darreichung von Kobaltonitrat versucht, ist aber bald davon zurückgekommen. Dieselbe läuft darauf hinaus, dass sich in alkalischer Lösung weniger giftiges Kobaltcyankalium bildet. Ich habe schon S. 421 auseinandergesetzt, dass das überschüssig eingeführte Kobaltnitrat erheblich giftig ist, und dass namentlich an eine Subkutaneinspritzung desselben nicht zu denken ist. Da die Umsetzung der HCN mit Ferrosalzen in stark alkalischer Lösung ganz analog verläuft und zu ungiftigem Blutlaugensalz führt, hat man in den Goldwäschereien von Johannesburg sich jetzt auf Veranlassung von Prof. Martin in Melbourne nach eingehender Prüfung aller Methoden dahin entschieden, diese Behandlung für alle Fälle von innerlicher KCN-Verg. einzuführen. Es wird empfohlen drei luftfrei gefüllte wohlverschlossene Flaschen vorrätig zu halten, deren jede 30 ccm einer 23 %igen Ferrosulfatlösung enthält. In weiteren drei Flaschen werden je 30 ccm 5 %ige Kaliumkarbonatlösung vorrätig gehalten. Endlich gehören noch drei Pakete mit je 2 g gebrannter Magnesia, ein Becher und eine Magenpumpe zu dem Entgiftungsbestecke. Nach einer beiliegenden Anweisung genügt die Gesamtheit dieser Substanzen zur Entgiftung von 5 g KCN, wofern diese noch im Magen sind. Für das bereits resorbierte Gift ist diese Behandlung aber leider wertlos. Durch Lang wurde aufs sorgfältigste die Brauchbarkeit eines anderen von der Theorie an die Hand

gegebenen Antidots, des Natriumthiosulfats geprüft. Dass dieses Mittel an sich relativ ungiftig ist, habe ich früher, wo es arzneilich in 5 %iger Lösung esslöffelweis alle 2 Stunden angewandt wurde, an meinen eigenen Patienten zur Genüge festgestellt. Bei Einführung in den HCN-haltigen Magen setzt es sich zu langsam um, um Vertrauen zu verdienen. Nach der Resorption ist es aber neben dem Wasserstoffsuperoxyd das einzige Antidot, welches subkutan, ja selbst intravenös (in Mengen von 0,1—0,2 pro dosi) eingespritzt werden darf. Die Wirkungsweise wird durch eine der beiden vermutungsweise von Lang aufgestellten Formeln verständlich

$$\text{I.}\quad \underset{\text{Cyan-natrium}}{NaCN} + \underset{\text{Natrium-thiosulfat}}{SO_2{<}^{SNa}_{ONa}} + O = \underset{\text{Rhodan-natrium}}{CNSNa} + \underset{\text{Natrium-sulfat}}{SO_2{<}^{ONa}_{ONa}}$$

$$\text{II.}\quad \underset{\text{Cyan-natrium}}{NaCN} + \underset{\text{Natrium-thiosulfat}}{SO_2{<}^{SNa}_{ONa}} = \underset{\text{Rhodan-natrium}}{CNSNa} + \underset{\text{Natrium-sulfit.}}{SO_2{<}^{Na}_{ONa}}$$

Aus der Blausäure bezw. aus ihren Salzen werden also Salze der weniger giftigen Rhodanwasserstoffsäure. Dass dieser Vorgang möglich ist, und dass er auch ohne Darreichung von Thiosulfat vorkommt, zeigt z. B. die Beobachtung meines Schülers Jürgens, der an Ohrenkranken, bei denen bekanntlich nicht selten der Rhodangehalt des Speichels auf lange Zeit oder sogar für immer schwindet, nach Darreichen von Bittermandeltropfen, ja nach Rauchen von Zigaretten den Speichel rhodanhaltig werden sah. Natürlich geht nicht alle Blausäure in die Schwefelverbindung über, sondern nach Pollak nur 16 bis 20 % derselben. Immerhin genügt dies, um eine an sich letale Dose des Giftes zu einer nicht letalen zu machen. Wie Pascheles gezeigt hat, geht diese Entgiftung als eine Art Naturselbsthilfe normalerweise überall vor sich, wo native Eiweisslösungen mit HCN in Berührung kommen, indem diese ihren Sulfidschwefel abgeben. Auch extra corpus im Reagensglas beim Digerieren von Eiweisslösungen mit HCN und in Gemischen von zerkleinerten Leichenorganen mit HCN geht dieselbe Umsetzung vor sich. Dass sie langsam und unvollkommen verläuft, wird dadurch bewiesen, dass in Leichen schon mehreremale selbst nach Wochen die HCN noch nachgewiesen werden konnte. — Gegen die heftigen Krämpfe, an welchen die mit HCN Vergifteten zu leiden haben, hat man mehrfach nicht ohne Erfolg Morphin eingespritzt, da es die Erregbarkeit der Hirnrinde herabsetzt. Heim, welcher an weissen Mäusen dieses Antidot geprüft und sehr brauchbar gefunden hat, glaubt sich dahin aussprechen zu müssen, dass die günstige Wirkung sich aus einer chemischen Umsetzung (womit?) in Oxydimorphin und Berliner Blau erklärt, ohne dies jedoch beweisen zu können. Auch Skopolamin hat man subkutan zu injizieren vorgeschlagen, um die Erregtheit der motorischen Zone herabzusetzen. Das statt dessen verwandte Atropin ist nach meiner Meinung zu verwerfen, da es zwar die Vagusreizung aber nicht die Reizung der motorischen Zone aufhebt. Dass, falls das Gift resorbiert ist, unter allen Umständen Aderlass und Infusion Ringerscher Lösung von Nutzen ist, ist selbstverständlich.

Sekt. Ueber die Farbe der Totenflecke gingen längere Zeit die Meinungen recht auseinander. Jetzt kann als festgestellt betrachtet werden, dass sie von denen gewöhnlicher Leichen nicht abzuweichen brauchen. In etwa 30 % der Fälle jedoch haben sie nach den in Oesterreich und Deutschland gemachten Beobachtungen keine dunkele, sondern eine auffallend hellrote Färbung und fallen dadurch selbst dem Laien sofort auf. Wenn Kratter sich soeben dahin ausgesprochen hat, dass „die Farbe der Totenflecke keineswegs charakteristisch oder von der Farbe gewöhnlicher Senkungsflecke abweichend ist“, muss ich ihm widersprechen. In Russland ist die Zahl der Fälle, wo die Totenflecke hell sind, nach meiner Schätzuug eher noch grösser als in Deutschland. Dass ausnahmsweise auch bei nicht Vergifteten, z. B. infolge von Hydrämie oder Kälte die Leichenflecke weniger dunkel als normal sind, ist mir natürlich wohl bekannt. Von den 30 % unserer mit HCN oder KCN Vergifteten mit hellroten Totenflecken haben jedoch nur eine beschränkte Anzahl, nach Richter 7 %, auch in sämtlichen grossen Körpervenen hellrotes Blut. Die spektroskopische Untersuchung zeigt, dass es sich in diesen wenigen Fällen um Anwesenheit von Oxyhämoglobin handelt. Gewöhnlich ergiebt dann die chemische Untersuchung, dass eine Dose von Gift gegeben oder genommen worden ist, welche die kleinste letale bei weitem übertrifft. Wir haben S. 843 ja erfahren, dass in solchen Fällen der Sauerstoffverbrauch sehr rasch enorm sinkt und das Venenblut hell werden lässt. Viel schwerer zu erklären sind diejenigen Fälle, wo nur das Blut der Leichenflecke hell angetroffen wird. Ich habe für diese folgende Erklärung gegeben. In Leichen, welche 5—6 Tage gelegen haben, diffundiert das Blut leicht aus den gefüllten Hautvenen der abhängigen Körperteile in das Hautgewebe. Ist nun an dieser Stelle das Epithel z. B. durch Wegschleifen der Leiche oder durch Fäulnis abgelöst, so dunstet aus der Haut Wasser ab und das in ihr gelöste Hb wird erst zu O_2Hb, dann zu MetHb und falls Spuren von CNH vorhanden sind, zu CNHb. So erklärt es sich, dass Leichen, welche in den ersten Tagen nicht auffallend aussahen, später rote Totenflecke, welche Cyanmethämoglobin enthalten, bekommen. Noch an einer anderen Stelle des Körpers kann das Blut im Gegensatz zu dem des Herzens und der grossen Gefässe hellrot aussehen. Dies ist die Magenschleimhaut, falls nicht neutralisiertes KCN genommen worden war. Der Vorgang ist aber hier ein ganz anderer; es bildet sich z. T. bei Lebzeiten, z. T. erst postmortal Cyanhämatin, welches ja ebenfalls hellrot aussieht. War vom Mageninhalt beim Erbrechen etwas in die Luftwege asperiert worden, so kann auch hier hellrote Cyanhämatinfärbung sich einstellen. Im übrigen ist vom Blute nur noch zu sagen, dass es wenige und meist nur lockere Gerinnsel enthält, da unser Gift eben auch den enzymatischen Prozess der Fibrinbildung beeinträchtigt. Der Geruch des Blutes wie der aller Körperhöhlen ist deutlich blausäureartig und falls ein bittermandelölhaltiges Präparat genommen worden war, zugleich mandelartig. Falls nur wenig Gift genommen war und die Leiche lange gelegen hat, kann im Blute und in der Bauchhöhle der CNH-Geruch unmerklich geworden sein, während er auch dann noch in der Schädelhöhle, wenigstens gleich nach dem Oeffnen derselben,

wahrnehmbar zu sein pflegt. Es ist wünschenswert in Fällen, wo man auf eine negative Geruchsreaktion gefasst sein muss, die Sektion mit der Eröffnung der Kopfhöhle zu beginnen. Die Gefässe der Schädelhöhle bezw. des Gehirns und das rechte Herz sind meist prall gefüllt. Auch Lunge, Leber, Nieren können grosse Blutfülle der Gefässe aufweisen. Die Luftröhre pflegt gerötet und mit rötlichem Schaume gefüllt zu sein. Subseröse Ekchymosen der Pleuren sind nichts Seltenes. Gedunsenheit und Oedem der Lungen ist häufig. Erguss in die Hirnventrikel kann bei langsamem Verlauf der Verg. sich ausbilden. Der Magen verhält sich natürlich bei KCN-Verg. ganz anders als bei den anderen hier in Betracht kommenden Präparaten, da ihnen ätzende Eigenschaften abgehen. Die Magenschleimhaut kann im letzteren Falle, abgesehen von einigen kleinen Blutaustritten, trotz intensiven Blausäuregeruches unverändert erscheinen. Beim KCN kommen die S. 204—209 von mir besprochenen Wirkungen der Aetzalkalien hinzu, sowie die Rotfärbung durch Cyanhämatin. Ich habe früher geglaubt, dass im Magen Cyanhämoglobin sich bilde; bei allen menschlichen Leichen, wo ich nach KCN-Verg. die Untersuchung entweder selbst anstellte oder habe anstellen lassen, handelte es sich bei der Sektion jedoch stets um Cyanhämatin. An Tieren, welche im Momente des Sterbens seziert werden, ist dies jedoch nicht in gleicher Weise der Fall. Der Zwölffingerdarm des Menschen kann sich wie der Magen verhalten.

Ueber den Harn wird bei der chem. Untersuchung geredet werden. Hier sei nur bemerkt, dass er nur sehr selten nach dem Gift riecht, während die Nieren wohl riechen können.

Nachw. Im Harn können sich Spuren von Blut, Eiweiss, Milchsäure, Traubenzucker und — falls Benzaldehyd eingeführt worden war — auch von anderen reduzierenden Stoffen finden. Die Blausäure selbst geht nur sehr schwer selbst im Tierexperiment in den Harn über. Ich selbst fand sie im Menschenharn mit aller Sicherheit nur einmal. Da sie sich mit Zucker kondensiert, kann sie im Zuckerharn nachträglich verschwinden. In den Leichenorganen und im Blute kann sie sich erstens mit den Eiweissstoffen direkt oder mit dem disponiblen Schwefel derselben verbinden. Sie kann zweitens mit den Kohlehydraten des Blutes und der Organe sich kondensieren. Sie kann drittens sich durch Fäulnis oder sonstige Einflüsse in ameisensaures Ammoniak umwandeln. Kurz, die Wahrscheinlichkeit, unser Gift in der Leiche quantitativ wiederzufinden, ist null; aber auch die Wahrscheinlichkeit, sie überhaupt wiederzufinden, ist a priori recht gering. So wird es verständlich, dass noch in letzter Zeit sich z. B. Ganassini dahin ausgesprochen hat, dass man sie in Gehirn, Eingeweiden, Harn so gut wie nie wiederfinden könne. Und doch hat er unrecht. Es liegen unzweifelhafte Fälle vor, wo sie in Leichen von Menschen noch nach 8, 15, 22, 28, ja nach 100, 120, 180 Tagen nachgewiesen worden ist. Man hat daher kein Recht, die gerichtlich chemische Untersuchung jemals zu unterlassen, weil sie ja doch keine Wahrscheinlichkeit auf Erfolg biete. Andererseits giebt es kaum eine Vergiftung, bei welcher ich dem sezierenden Arzt der Zersetzlichkeit des Giftes wegen so sehr ans Herz legen möchte, eine chemische Voruntersuchung von sich aus als Arzt auszuführen, als gerade die HCN-Vergiftung.

Besprechen wir zunächst diese Vorproben, welche selbstverständlich so gehandhabt werden müssen, dass für den Gerichtschemiker der Stoff weder verdorben, noch wesentlich vermindert wird, und die der Gerichtschemiker in gleicher Weise auch von sich aus zu wiederholen hat.

Vorprobe 1. Eine unverdorbene Nase riecht die HCN, auch wenn sie nur in Bruchteilen von Milligrammen anwesend ist. Dieser Geruch fehlt nur, falls die Gesamtheit der Säure an Hb gebunden ist, denn Cyan-Hb ist geruch-

los. Dass bei eingetretener Fäulnis der Leichengestank den HCN-Geruch verdecken kann, ist selbstverständlich.

Vorprobe 2. Man präpariert — eventuell schon vor der Sektion — frisch folgende zwei Lösungen, nämlich eine 1%ige mit etwas frisch gekochtem Stärkekleister versetzte wässerige Jodkaliumlösung und eine 1%ige alkoholische Guajakonsäurelösung. In diese beiden Lösungen taucht man je ein kartenblattgrosses Stück Filtrierpapier, trocknet sie in einem dunklen Raume (Schubfach) und zerschneidet jedes zu 10 langen schmalen Streifen. So präpariert kann man sie im Notizbuche mit zur Sektion bringen. Nachdem die einzelnen Organe in die 3—4 dem Chemiker zu übergebenden Gefässe eingelegt worden sind, klemmt man zwischen Gefässwand und Verschlussdeckel je 2—3 beider Streifenarten, die man vorher für einen Augenblick in eine Kupfersulfatlösung (0,01—0,1 : 100) eingetaucht hat. Werden binnen weniger Minuten sämtliche Guajakonsäurepapiere blau und die Jodkaliumstärkepapiere vorübergehend violett, so ist, falls Chlor, Brom, salpetrige Säure, Ozon und ähnliche stark oxydierende Stoffe ausgeschlossen werden können, die Wahrscheinlichkeit, dass Blausäure vorliegt, vorhanden. Der Chemiker macht bei der Wiederholung diese Probe dadurch noch schärfer, dass er erstens den Organbrei mit Weinsäure ansäuert, dass er zweitens die Gefässe mässig erwärmt, und dass er drittens die Probepapiere stundenlang darin lässt. Tritt auch dann keine Färbung der Papiere ein, so ist die Aussicht, HCN zu finden, fast null. Beide ungemein scharfen Reaktionen erklären sich aus der Fähigkeit der HCN, Ozon zu bilden, wie die nachstehende Formel verständlich macht:

$$\underset{\text{Blausäure}}{12\,HCN} + \underset{\text{Kupfersulfat}}{9\,CuSO_4} + 3\,H_2O = \underset{\text{Kupfercyanürcyanid}}{3\,Cu_3(CN)_4} + \underset{\text{Schwefelsäure}}{9\,H_2SO_4} + \underset{\text{Ozon}}{O_3}$$

Das gebildete Ozon bläut die Guajakonsäure unter Bildung des sogen. Guajakonsäureozonids von Hadelich und macht aus dem KJ Jod frei, welches die Stärke violett bezw. blau färbt. Die Guajakreaktion lässt sich, falls viel HCN vorhanden ist, auch am Blut direkt ausführen. Man verdünnt dazu nach Ganassini einige Tropfen des Blutes im Reagensglas mit 1—2 ccm der Kupferlösung und lässt auf dieses Gemisch vorsichtig einige Tropfen der Guajakonsäurelösung herabfliessen. An der Berührungsfläche tritt, falls HCN anwesend ist, Bläuung ein.

Vorprobe 3. War das Blut in toto oder in den Leichenflecken oder in der Magenwandung auffallend hellrot, so presst man einige Tropfen solchen hellroten Blutes aus und saugt sie in einige Lymphkapillaren, die man nach möglichst luftfreier Füllung zuschmilzt. War das Blut normales Leichenblut, so wird es bei Aufbewahrung in den Kapillaren im warmen Zimmer durch die sogen. Sauerstoffzehrung bis zum nächsten Tage venös dunkel und zeigt vor dem Spektroskope die bei der Einfüllung vielleicht vorhandenen 2 Streifen des O_2Hb nicht mehr, sondern nur noch den Hb-Streifen. Im Falle, dass HCN-Vergiftung vorliegt, behält das Blut der Röhrchen die hellrote Farbe und zeigt vor dem Spektroskope lange Zeit entweder die zwei O_2Hb-Streifen oder den Cyanmethämoglobinstreifen oder den Cyanhämatinstreifen. In diesem Falle sind die Röhrchen als corpus delicti abzuliefern. Die von Richter gegen diese Probe erhobenen Bedenken sind viel zu weitgehend.

Eigentliche chemische Untersuchung. Falls in den organischen Massen kein Blutlaugensalz anwesend ist, geschieht die Abscheidung der HCN einfach durch Destillation im luftverdünnten Raume bei mässiger Wärme, nachdem mit Weinsäure schwach angesäuert worden ist. Im Destillat, das den charakteristischen Geruch meistens schon zeigt, lässt sich die HCN durch folgende Hauptproben erkennen.

1. Man versetzt das Destillat mit einigen Tropfen einer Eisenoxydullösung (Eisenvitriol), übersättigt mit Kalilauge, kocht und filtriert das ausgeschiedene überschüssige Eisenoxydulhydrat ab; in dem Filtrat, das nun Ferrocyankalium enthält, erzeugt nach Ansäuern mit Salzsäure ein Tropfen Eisenchloridlösung den charakteristischen Niederschlag von Berlinerblau. Auf dieser Reaktion beruht die S. 847 angegebene Entgiftungsmethode.

2. Eine ebenfalls höchst empfindliche Reaktion ist von Liebig angegeben und beruht auf der intensiven blutroten Färbung, welche durch Rhodanverbindungen (Schwefelcyanverbindungen) in Eisenoxydlösungen erzeugt wird. Zu diesem Zweck wird das verdächtige Destillat analog der S. 848 besprochenen Entgiftung im Organismus mit etwas Schwefelammonium in einem Schäl-

chen vorsichtig zur Trockne verdampft, der geruchlose Rückstand (Rhodanammonium) mit Salzsäure angesäuert und ein Tropfen Eisenchlorid zugesetzt, wobei blutrotes Rhodaneisen entsteht. Diese Reaktion ist sehr empfindlich.

3. Man setzt dem Destillat etwas Kali caust. und einige Tropfen Pikrinsäurelösung zu, worauf die Flüssigkeit beim Erhitzen blutrot wird, indem sich dabei nach der Formel

$$C_6H_3N_3O_7 + 3\,CNK + 3\,H_2O = C_8H_4KN_5O_6 + CO_2 + NH_3 + 2\,KOH$$

$C_6H_3N_3O_7$	$3\,CNK$	$3\,H_2O$	$C_8H_4KN_5O_6$	CO_2	NH_3	$2\,KOH$
Pikrinsäure	Cyankalium	Wasser	isopurpursaures Kalium	Kohlensäure	Ammoniak	Kalilauge

isopurpursaures Kalium bildet, wie Hlasiwetz entdeckt hat.

4. Das bei Vorprobe 2 erwähnte Guajakreagenzpapier wird von einem Tropfen des Destillates sowie schon von den Dämpfen augenblicklich gebläut. Die Lösung der 1%igen Guajakonsäure gemischt mit dem gleichen Volumen der oben genannten Kupferlösung giebt eine weisse Harzemulsion, die von einem Tropfen des Destillates ebenfalls gebläut wird.

5. Die bei den Vorproben ebenfalls erwähnte Jodkaliumstärke wird, wie dort gesagt wurde, von kleinen Mengen HCN violett gefärbt oder gebläut, von grösseren aber unter Bildung von Jodcyan, wie schon Schönbein fand, wieder entbläut. Man stellt daher mit dem Destillat die Probe besser umgekehrt als bei der Vorprobe an, d. h. man versetzt 0,1%ige Stärkelösung mit einer Spur Jodwasser, so dass sie eben gerade tief blau wird. Diese tiefblaue Lösung wird durch einige Tropfen des Destillates, dessen nicht alkalische Reaktion man vorher nochmals feststellt, sofort entfärbt.

6. Ammoniakalische Kupfersulfatlösung verliert nach Donath ebenfalls bei HCN-Zusatz sofort ihre tiefblaue Färbung und wird farblos.

7. Versetzt man einige Tropfen des Destillates mit einigen Tropfen einer durch Natronlauge alkalisch gemachten Phenolphtalinlösung, so bleibt das Gemisch farblos. Setzt man aber einige Tropfen 0,1%iges Kupfersulfat zu, so tritt, falls das Destillat HCN enthielt, Rötung ein. Diese beruht auf Oxydation des Phenolphtalins zu Phenolphtalein.

8. Eine Schüttelmixtur von 0,1%igem Kupfersulfat mit Guajakol färbt sich mit dem Destillat, falls HCN anwesend ist, granatrot. Eine ebensolche Schüttelmixtur aus 0,1%igem Kupfersulfat mit α-Naphtol färbt sich unter gleichen Umständen blau. Erwärmen unterstützt beide Reaktionen.

9. Man bereitet sich aus einer beliebigen Blutart eine 1—4%ige Lösung in dest. Wasser, versetzt diese mit einem minimalen Körnchen Ferricyankalium und schüttelt, wobei rasch Braunfärbung eintritt und das O_2Hb-Spektrum durch das des MetHb verdrängt wird. Zu einigen Kubikcentimetern dieser braunen Lösung setzt man sofort vom Destillat 1—2 Tropfen. Enthält dasselbe HCN, so sieht man die einfallenden Tropfen zunächst an der Berührungsstelle die Flüssigkeit röten und nach 1/2 Minute ist die ganze Flüssigkeitsmenge intensiv rot geworden. Gleichzeitig ist das MetHb-Spektrum verschwunden und hat dem des sogen. Cyanmethämoglobins, richtiger des Cyanhämoglobins, Platz gemacht. Hiller fand, dass dieser Stoff, dem ein verwaschener Streifen im Grün zukommt, auch im Ultraviolett zwei eigenartige Absorptionsstreifen zeigt. Diese meine Probe ist ungemein empfindlich. Ich habe sie bei allen Uebungsanalysen meines Institutes seit 10 Jahren neben den üblichen anderen Proben angestellt und ihre Empfindlichkeit mit meinen Schülern immer wieder feststellen können. Auch in andere gerichtsärztliche und toxikologische Laboratorien hat sich diese Probe fest eingebürgert. So empfiehlt sie z. B. Wachholz (1905); Kratter (1905) sagt von ihr, dass sie ebenso empfindlich ist als die Rhodanprobe von Liebig. Eschbaum fand, dass noch 0,0000003 g HCN damit nachgewiesen werden können. Das Endergebnis der Probe tritt nach spätestens 5 Minuten ein. Bei stundenlangem Stehen am Sonnenlicht geht obiges MetHb spontan in das sogen. Photomethämoglobin (vergl. Bd. I, p. 98) über, welches ebenfalls rot ist. Wer diese Verwechslung vermeiden will, benutze zur Herstellung des MetHb chlorsaures Kalium. Falls das Destillat neben HCN gleichzeitig flüchtige starke Säuren enthält, muss deren Acidität vor dem Zusatz zum MetHb-Blut abgestumpft werden. Betreffs anderen Substanzen, welche das MetHb röten, sei auf meine Spezialarbeiten verwiesen. — Hat man einen mit vermutlich grossen Dosen HCN oder KCN vergifteten noch lebenden Patienten zu untersuchen, so kann man ihm durch Nadelstiche einige Tropfen Blut entnehmen. Einen derselben füllt man in eine Lymphkapillare und prüft ihn nach den bei der dritten Vorprobe gemachten Angaben.

Einen anderen Tropfen verdünnt man mit 25—50 Tropfen Wasser und versetzt diese Lösung mit 1—2 Tropfen einer frisch hergestellten 1%igen Ferricyankaliumlösung. Enthielt der Bluttropfen keine Blausäure, so wird die rote Lösung desselben braun durch MetHb-Bildung. Bleibt sie rot und ändert sie nur ihr Spektrum in das des Cyanhämoglobins um, so enthielt der Bluttropfen sehr viel HCN. — Wofern der Patient nicht bewusstlos ist oder starke Krämpfe hat, kann man ihn durch eine Glasröhre einige Zeit lang in ein einige Kubikcentimeter 1- bis 4%ige MetHb-Blutlösung enthaltendes Reagenzglas ausatmen lassen. Falls der Patient nach dem Gifte riecht, wird man die braune Lösung sich allmählich röten sehen.

10. Die Nitroprussidprobe von Vortmann besteht darin, dass das auf HCN zu prüfende Destillat mit einigen Tropfen Kaliumnitrit, 2—4 Tropfen Eisenchloridlösung und einigen Tropfen verd. Schwefelsäure bis zum Kochen erhitzt wird. Nach dem Abkühlen wird mit Ammoniak das Eisen ausgefällt und im Filtrate mit Schwefelammon auf Nitroprussidkalium geprüft. Eine violette Färbung zeigt dieses an und beweist, dass vorher HCN vorhanden war. Von Richter wird diese Probe gelobt, von vielen anderen neueren Autoren aber kaum noch erwähnt.

11. Versetzt man das Destillat mit einem Tropfen Salpetersäure und dann mit Silbernitrat, so entsteht, falls HCN anwesend ist, ein käsiger weisser Niederschlag von Cyansilber, welcher in Alkali und in Ammoniak löslich ist. Diese Reaktion ist auch zur quantitativen Bestimmung der HCN verwendbar. Zur Entfernung der bei der Destillation des Mageninhaltes etwa mit übergegangenen Salzsäure muss diese, ehe die quantitative Bestimmung durch Titrieren oder Wägung vorgenommen werden kann, erst mittels Rektifizieren des Destillates über Borax entfernt werden. Ich betone bei dieser Gelegenheit nochmals, dass die auch bei sorgfältigster quantit. Bestimmung gefundene und daraus für den ganzen Körper berechnete Menge in allen Fällen viel kleiner sein wird als die angewandte. Ganassini drückt sich geradezu dahin aus, dass diejenige Portion des Giftes, welche den Tod herbeigeführt hat, dabei in toto chemisch umgesetzt worden ist und überhaupt nicht wiedergefunden werden kann. Nur den Ueberschuss, welcher an der Wirkung sich gar nicht beteiligt hat, könne man finden.

Für alles bisher Gesagte war Voraussetzung, dass die zu untersuchenden Massen nicht etwa neben HCN Blutlaugensalz enthielten. Falls letzteres etwa therapeutisch eingenommen worden war, muss natürlich eine Abscheidungsmethode der HCN gewählt werden, welche das Ferrocyankalium intakt lässt. Die Destillation aus saurer Lösung würde aber mit Sicherheit das Ferrocyankalium unter HCN-Bildung zersetzen. In solchem Falle wählt man entweder die Destillation im Kohlensäurestrome nach Jacquemin bei Anwesenheit von viel Natriumbikarbonat und bei einer Temperatur von nicht über 60° C., oder, was vorzuziehen ist, man fällt erst bei saurer Reaktion das Blutlaugensalz mittels Eisensalzen (das gelbe mittels Eisenoxyd-, das rote mittels Eisenoxydulsalzen) aus, filtriert vom blauen Niederschlag ab und destilliert nun in der oben angegebenen gewöhnlichen Weise. Falls Cyanquecksilber als Gift angewandt worden war, gelingt die Abscheidung der HCN aus dem Magendarminhalt nach der gewöhnlichen Weise nicht oder nur sehr unvollkommen. Man destilliert dann bei 100° C. nach Jacquemin, nur fügt man nach dem Natriumbikarbonat auch noch einige Kubikcentimeter Schwefelwasserstoffwasser zu.

Lit. Emmert, De venenatis acidi borussici in animalia effectibus. Diss. Tübingen 1805; ferner Med.-chir. Ztg. Bd. **3**, 1813; Hufelands Journal Bd. **39**, 1814; Meckels Arch. Bd. **1** u. **4**, 1815 u. 1818. — Brodie, Reils Arch. Bd. **12**. — Magendie, Annales de Chim. et de Phys. Bd. **6**, 1817. — Gazan, Essai sur les effets de l'acide prussique. Paris 1815. — Coullon, Recherches et considération médicales sur l'acide hydrocyanique. Paris 1819. — R. J. Rohland, De acidi hydrocyanici natura et vi medica. Diss. inaug. Dorpati 1835. — Bonjean, Faits chimiques et toxicologiques relatifs a l'empois. par l'acide prussique. Paris 1843. — Stannius, Archiv für Anat. u. Physiol. 1852. — Kölliker, Virch. Arch. Bd. **10**, 1856. — Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques (Paris 1857), p. 193. — Attfield, Journ. of the Chem. Soc. [2 ser.] **1**, 1863, p. 94; Annalen der Chem. u. Pharm. Bd. **128**, p. 128. — Harley, Philosoph. Transact. 1865, p. 678 (HCN hebt die Selbstreduktion des Blutes auf). — Hoppe-Seyler, Medic.-chem. Untersuchungen H. **1**, 1866, p. 133; Virch. Arch. Bd. **38**, 1867. — C. Gaethgens in Hoppe-Seyler, Medic.-chem. Untersuchungen H. **3**, 1868, p. 324.

— Schönbein, Neues Rep. der Pharmazie Bd. **18**, 1868, p. 356; Z. f. Biol. Bd. **3**, 1867, p. 325. — Preyer, Die Blausäure, physiologisch untersucht, Bd. I Bonn 1868 u. Bd. II Bonn 1870 (mit sehr vollständigem Register der älteren Lit.). — Derselbe, Virch. Arch. Bd. **40**, 1867, p. 125; Pflüg. Arch. Bd. **2**, 1869. Siehe auch Geinitz, ebenda Bd. **3**, 1870. — Lecorché & Meuriot, Arch. gén. de Méd. **1**, 1868, p. 529. — Loesecke, Leipziger Apoth.-Ztg. 1871, p. 157. — Ed. v. Hofmann, W. m. W. 1876, Nr. 45 u. 46. — Ernest Reymond, Du dedoublement de l'amygdaline par l'émulsine dans le corps vivant. Diss. Bern 1876. — Hiller & Wagner, Med. Cbl. 1877, Nr. 32 u. 33. — Rossbach & Papilsky, Rossbachs Würzburger pharm. Unters. **2**, 1877, p. 129. — B. Bunge, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 41. — Jos. Lazarski, Wiener med. Jb. Bd. **2**, 1881, p. 141. — Seidel, bei Maschka, Handbuch der ger. Med. Bd. **2**, 1882, p. 314. — Pharm. Journ. 19. April 1884, p. 856 (trotz Einführung einer sehr bedeutenden Menge von CNH langsamer Verlauf). — Davidson & Stevenson, Practitioner vol. **32**, 1884, p. 435. — Belky, Virch. Arch. Bd. **106**, 1886, p. 148. — A. Martin, Friedreichs Blätter f. ger. Med. 1887, p. 3. — H. Mittenzweig, Ztschr. f. Medizinalbeamte 1887, p. 97. — Max Weber, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. **11**, p. 468. — Hawkins, Pharm. Journ. 1889, p. 355. — K. Thümmel, Apoth.-Ztg. 1889, p. 518. — J. Geppert, Ueber das Wesen der CNH-Verg. Mit einer Tafel; Berlin 1889; Sep.-Abdr. aus Z. f. klin. M. Bd. **15**. — M. Greshoff, Erster Bericht über die Untersuchung von Pflanzenstoffen Niederländisch-Indiens. Mitteilungen aus dem chemisch-pharmakologischen Laboratorium des botan. Gartens des Staates. Batavia 1890. Niederländisch. — N. Gréhant, Compt. rend. de la soc. de biol. 1890, 9. — Fr. Strassmann, Berliner internat. Kongress, Sekt. für ger. Med. (Berlin 1891), p. 20. — Jorissen & Hairs, Bull. de l'Acad. roy. Belg. [3] **21**, 1891, p. 529; Repert. de Pharm. 1891, p. 416. — Koppel, l. c. p. 109—118 (Aufzählung der Kasuistik). — R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der CNH. Mit 1 farb. Tafel. Stuttgart 1891. — Ed. Schär, Ueber Einwirkungen von CNH, Chloralhydrat und Chloralcyanhydrin auf Enzyme, keimfähige Pflanzensamen und auf niedere Pilze. Sep.-Abdr. aus der Naegeli-Köllikerschen Festschrift. Zürich 1891. — Zillessen, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **15**, 1891, p. 403. — M. Koritschoner, Wiener klin. W. 1891, p. 48. — F. W. Higgins, New York Rec. 1891, p. 687 (Ueberstehen einer sehr grossen Dose von CNK). — Gust. Rudolphi, Ein Beitrag zur Wirk. des CNK. Inaug.-Diss. Kiel 1891. — Corin & Ansiaux, Bull. de l'Ac. roy. de méd. de Belge 1893 (Lähmung des verläng. Markes). — Husemann, Eulenb. Realenc. Bd. **3**, 1894, p. 432 (mit Lit.). — Jul. Kratter, Beiträge zur Lehre von den Vergiftungen. Leipzig 1905. — Leo Wachholz, in Casper-Liman, Handb. d. gerichtl. Med., neunte Aufl., hsgbn. von A. Schmidtmann Bd. I (Berlin 1905), p. 892. — Einige weitere Lit. möchte ich aus praktischen Gründen gruppenweis geordnet anführen.

Vorkommen u. Aetiologie. Kuhlmey, Vj. f. ger. M. Bd. **15**, 1898, p. 80 (Mord der Gräfin Chorinsky). — Litterski, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1902, Nr. 10 u. 16 (Mordversuch am Geistlichen mittels Messwein). — Josch, Arch. f. Anthrop. Bd. **14**, 1903 (analoger Fall). — Thiis, Norsk. Mag. f. Laegevid. 1902, Nr. 7 (Fruchtabtreibung durch KCN). — Maschka, W. m. W. 1869, p. 838 (Selbstmord durch bittere Mandeln). — R. v. Hofmann, Lehrb. d. ger. M. S. 685 (Tod eines 3jährigen Knaben durch 7—10 bittere Mandeln). — Derselbe, ebenda p. 838 (Selbstmord durch bittere Mandeln). — Seferowitz, Wiener m. Bl. 1882, Nr. 13, p. 391 (nach Pflaumenkernen bei einem Knaben Bewusstlosigkeit und tetanische Krämpfe). — E. Wahlén, Schm. Jb. Bd. **202**, 1884, p. 236 (Tod eines 5jährigen Mädchens durch Kirschkernsteine am 3. Tage). — Wachholz, bei Casper-Liman l. c. p. 898 (Selbstmord durch 700 ccm Aq. Laurocerosi). — Sigm. Deák, Pester med.-chir. Presse 1903, Nr. 42, p. 1006 (Verg. durch 20 Aprikosenkerne). — A. Jorissen, Journ. de Pharmacie d'Anvers **50**, 1894, p. 23 (CNH in Rhamnus Frangula, Ribes aureum, Aquilegia vulg. etc.). — Hawkins, Pharm. Journ. 1889, p. 355 (ein Amygdalin in der Rinde von Prunus serotina). — Stevens, Pharm. Review 1899, p. 445 (dasselbe Glykosid in Prunus serotina u. Prunus virginiana). — Heut, Archiv der Pharmazie Bd. **239**, 1901, p. 582 (Aufzählung vieler HCN-liefernder Pflanzen, z. B. Arum maculatum). — P. van Romburgh, Ann. du Jardin bot. de Buitenzorg [2 sér.] 1899 (Glykosid von Phaseolus lunatus etc. etc.). — Dunstan & Henry, Chem. News **88**, 1904, p. 15 (Phaseolunatin). — Dieselben, ebenda **81**, 1900, p. 301 (Lotusin). — Dieselben, ebenda **84**, 1901, p. 26 u. **85**, 1902, p. 301 (Dhurrin). — Boberston & Wijnne, Pharm. Weekbl. 1905, Nr. 19 (Verg. durch Phaseolus lunatus). — E. Leuscher, Z. f. öff. Ch. 1902, Nr. 1

(über Cassava). — Gg. Heyl, Apoth.-Ztg. 1902, Nr. 40, p. 341 (Jatropha angustidens). — Power & Lees, Proc. Chem. Soc. **21**, 1905, p. 349; Chem. Cbl. 1905, I, p. 1252 (Gynocardin). — M. Greshoff, Pharm. Weekbl. 1905, Nr. 5; Chem. Cbl. 1905, I, p. 683 (über dasselbe). — Guignard, Compt. rend. **141**, 1905, p. 16; Chem. Cbl. 1905, II, p. 498 (HCN in Sambucus). — Em. Bourquelot, über dasselbe, ebenda p. 499. — Em. Bourquelot & E. Danjou, Compt. rend. **141**, 1905, p. 59; Journ. de Pharm. Chim. **22**, 1905, p. 210; Chem. Cbl. 1905, II, p. 1269 (Sambunigrin). — Andr. Otto, Pharm. Weekbl. 1905, Nr. 24 (HCN in Vogelbeeren). — Beitzke & Neuberg, Verhdl. d. D. Patholog. Ges. 1905, p. 160 (das Antiemulsin von Hildebrandt kondensiert Glykose u. Galaktose zu Laktose). — Em. Fischer, Chem. Ber. **28**, 1895, p. 1508. — J. O. Hollick, Lancet 1903, II, 21 nov. (Leinsamenverg.). — J. Habermann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **37**, 1902, p. 1 (HCN-Gehalt des Zigarrenrauches). — R. H. Aders Plimmer, Journ. of Physiol. **31**, 1904, p. 65 (HCN aus Eiweiss). — Kockel, Vj. f. ger. M. Bd. **26**, 1904, p. 1 (Celluloid liefert HCN beim Verbrennen). — H. Schmidt, Arb. aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte Bd. **18**, 1902, p. 490. — Treub, Apoth.-Ztg. 1899, p. 459 (HCN erstes Assimilationsprodukt der Pflanzen). — Soave, ebenda 1900, p. 786 (über dasselbe).

Wirkung, Symptome. H. Neufeld, Studien des Physiol. Inst. zu Breslau, 1865, Heft 3, p. 97 (Antiarin u. HCN sind für das Froschherz Antidote). — A. Knie, Arch. exp. P. Bd. **2**, 1874, p. 129 (Atropin u. HCN). — Preyer, ebenda Bd. **3**, 1875, p. 381 (über dasselbe). — Harnack & Witkowski, ebenda Bd. **11**, 1879, p. 19 (HCN lähmt beim Froschherzen erst die mot. Ganglien, dann die Muskeln). — Loewi, ebenda Bd. **38**, 1897, p. 131 (über dasselbe). — Hedbom, ebenda Bd. **45**, 1901, p. 329 (Bestätigung Neufelds). — W. v. Schroeder, ebenda Bd. **19**, 1885, p. 297 (Askariden sterben in 3%igem KCN erst nach 1 Stunde). — H. Meyer, ebenda Bd. **32**, 1893, p. 107 (am Taubenauge macht 1%ige HCN lokale Mydriasis durch Lähmung der Enden des N. oculomot.). — Gréhant, Arch. de physiol. norm. et path. **22**. 1889, p. 133 (Amygdalin intravenös injiziert geht unverändert in den Harn). — H. Hildebrandt, Virch. Arch. Bd. **131**, 1893, p. 5 (zahlreiche Versuche mit Amygdalin). — Cl. Fermi & G. Montesano, Riforma med. 1894, Nr. 13 (Bacillus emulsinus, Microc. pyog. tenuis, Bac. diphtheriae, Bac. Megatherium, Sarcina aurantiaca, Bac. typhi u. Vibrio Metschnikoffi wirken amygdalinspaltend). — F. Aug. Falck & 9 Schüler, Virch. Jbt. 1896, I, p. 333 u. 1897, I, p. 370. — Fr. Welp, Beitr. z. Wirk. des Quecksilbercyankaliums. Diss. Kiel 1898. — G. Merzbach, Verh. d. D. Ges. f. öff. Ges.-Pflege 1898, Nr. 7; Hyg. Rundschau 1899, Nr. 1 (chron. Verg.). — Hayaschi & Muto, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 365 (HCN lähmt das Atemcentrum, aber nicht den Phrenicus). — K. B. Lehmann, M. m. W. 1903, Nr. 34; B. kl. W. 1903, Nr. 40. — Schwenkenbecher, Arch. An. u. Phys. Jg. 1904, p. 121 (HCN und KCN werden von der Haut aus resorbiert). — Osk. Loew, Pflüg. Arch. Bd. **102**, 1904, p. 107 (Verhalten der Zymase gegen Dicyan).

Therapie. R. Wichmann, Aerztl. Praktiker 1891, Nr. 45 (in einem Falle von KCN-Verg. Atropin angewandt). — L. Heim, M. m. W. 1896, p. 861 (Morphin). — P. Krohl, Dorpater Arb. **7**, 1891, p. 153 (H_2O_2). — Kossa, Ungar. Arch. f. M. Bd. **2**, 1893, p. 12; Bd. **3**, 1894. p. 57 (Kaliumpermanganat). — Joh. Antal, W. m. W. 1894, Nr. 36 (Kobaltoxydulnitrat). — Derselbe, Ungar. Arch. f. Med. Bd. **1**, 1895 (über dasselbe). — Pascheles, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 281 (Rhodanbildung). — S. Lang, ebenda Bd. **36**, 1895, p. 75 (Thiosulfat). — Chem.-Ztg. 1898, Repert. p. 189 (warme Empfehlung des H_2O_2). — Journ. of Chem. and Metallurg. Soc. of South Africa 1899 (Bericht über erfolgreiche Behandlung von HCN-Verg. mit H_2O_2). — J. F. Heymans & Meurice, Bull. de l'Ac. roy. de méd. de Belg. 30 sept. 1899; Arch. internat. de Pharmacod. **7**, 1900, p. 11 (Kobaltnitrat, Nickelnitrat, Kupfersulfat, Eisensulfat). — J. F. Heymans & P. Masoin, Arch. internat. de Pharmacod. **3**, 1897, p. 177 (Entgiftung der Dinitrile). — R. Verbrugge, ebenda **5**, 1899, p. 161 (Thiosulfat). — Mosse-Schwili, Ber. d. Ges. f. wiss. Med. u. Hyg. an der Univ. Charkoff 1900 (Kobaltnitrat ist wertlos, Kobaltcitrat aber wertvoll; es kann innerlich und subk. gegeben werden). — J. Hübner, Arch. internat. de Pharmacod. **9**, 1901, p. 339 (Kobaltsalze). — Leo Pollak, Hofmeisters Beiträge Bd. **2**, 1902, p. 430 (Rhodanbildung aus HCN). — C. J. Martin & R. A. O'Brien, Intercolonial med. Journ. of Australia 1901, 20 june (Vergleichung des Wertes von H_2O_2, Kobaltchlorid, Eisenoxydul, Empfehlung der Salze des letzteren in alkalischem Gemisch). — Chem.-Ztg. 1904, Nr. 68 (Ferrosulfat + Alkali wird in den Goldminen verwandt).

Blut- und Totenflecke. Hoppe-Seyler, siehe oben. — Preyer, Virch. Arch. Bd. **40**, 1867 (Venenblut der Frösche bleibt hellrot). — Casper, in Casper-Liman, Handb. erste bis achte Aufl. (Leichenfl. immer hellrot). — Seydel, in Maschka, Handb. Bd. **2**, p. 316 (Leichenfl. immer hellrot). — Preyer, Die Blausäure Bd. II, 1870, p. 86 (Leichenfl. wenigstens anfangs hellrot). — Mauduit, Du cyanure de potassium en médecine judiciaire. Lyon 1888, p. 33 (Leichenfl. frisch hellrot). — Zillessen, Z. f. physiol. Ch. Bd. **15**, 1891, p. 403 (bei erwärmten Fröschen Blut nicht hellrot). — Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin. 1891 (Leichenfl. durch CyanMetHb hellrot). — Fr. Strassmann, Berliner internat. Kongr. 1891, Abt. 17, p. 20 (Leichenfl. durch O_2Hb hellrot). — R. v. Hofmann, Lehrb. d. ger. M. sechste Aufl. p. 706 (Leichenfl. nach KCN durch Hyperalkalescenz hellrot). — Strecker, Z. f. Med.-Beamte 1892, p. 211 (in seinen 10 Fällen waren die Leichenfl. ausnahmslos hellrot). — Aug. Becker, Aeltere und neuere Theorien über das Wesen der HCN-Verg. mit Berücksichtigung ihrer gerichtsärztlichen Verwertung. Diss. Berlin 1893 (der Nachw. der HCN mit den Kobertschen Methoden gelang ihm nicht; irgend welche praktische Bedeutung habe derselbe nicht). — H. Szigeti, Vj. f. ger. M. Bd. **6**, 1893, Suppl. p. 9 (es giebt kein Cyan-MetHb). — v. Wyss, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1893, Nr. 7 (es giebt ein Cyan-MetHb). — Eschbaum, Apoth.-Ztg. 1894, Nr. 81, p. 785 (es giebt ein Cyan-MetHb). — Wachholz, Z. f. Med.-Beamte 1894, p. 53 (es giebt ein Cyan-MetHb). — Th. Husemann, Eulenb. Realenc. Bd. **3**, 1894, p. 442 (hellrote Leichenfl. sind sehr wichtig u. kommen besonders bei späten Sektionen vor). — Max Richter, Prager m. W. 1894 (es giebt nur eine Hämatin- u. keine Hb-Verb. des Cy). — Wachholz & Sieradzki, Z. f. Med.-Beamte 1897, p. 281 (Cyanhämochromogen). — Ziemke & F. Müller, Arch. An. u. Phys. 1901, p. 181 (über dasselbe). — v. Zeynek, Z. f. physiol. Ch. Bd. **33**, 1901, p. 426 (Cyanhämoglobin). — M. Richter, Vj. f. ger. M. Bd. **22**. 1901, p. 264 (Leichenfl. in 32% der Wiener Fälle hellrot). — Hg. Marx, ebenda Bd. **27**, 1904, p. 300 (bei KCN-Verg. empfiehlt sich die Bildung von Cyanhämochromogen in Magenschleimhautstückchen). — Jul. Kratter, Beiträge zur Lehre von den Verg. (Leipzig 1905) p. 58 (die Farbe der Leichenfl. ist von der gewöhnlicher Leichen nicht abweichend). — Leo Wachholz, in Casper-Liman, elfte Aufl. (Berlin 1905) p. 896 (Leichenfl. manchmal hellkirschrot). — Reinert Hiller, Die Absorptionsstreifen des Blutes und seiner Derivate im Ultraviolett. Diss. Rostock 1905 (mit 5 Tafeln).

Nachweis. Schönbein, Neues Repert. der Pharm. Bd. **18**, 1868, p. 356 (Guajakreaktion). — Jacquemin, Ann. de Chim. et de Phys. [5 sér.] **4**, 1875, p. 135 (Best. der HCN neben Ferro- u. Ferricyankalium). — H. Beckurts, Arch. der Pharmazie Bd. **221**, 1883, p. 576 (über dasselbe). — Zillner, Vj. f. ger. M. Bd. **35**, 1881, p. 193 (Nachw. nach 4 Monaten in der Leiche). — Vortmann, Wiener Mh. f. Ch. Bd. **7**, 1886, p. 416 (Nitroprussidreaktion). — R. Cohn, Z. f. physiol. Ch. Bd. **14**, 1889, p. 189 (Benzaldehyd wird im Org. zu Benzamid u. zu Hippursäure). — Fouquet, Journ. de Pharm. et de Chim. **20**, 1889, p. 397 (Einwirk. von HCN auf Kalomel). — W. Autenrieth, Arch. der Pharmazie Bd. **231**, 1893, p. 107 (Nachw. von HCN neben Blutlaugensalz). — C. Glücksmann, Pharm. Post 1894, Nr. 34, p. 389, 527 u. 549 (Verbindungsfähigkeit der HCN mit Benzaldehyd; Methoden der quant. Best.). — Utescher, ebenda Nr. 36. — Denigès, Journ. de Pharm. et de Chim. **29**, 1894, p. 10 (quant. Best. neben Benzaldehyd). G. Gregor, Z. f. analyt. Ch. Bd. **33**, 1894, H. 1 (von den titrimetrischen Bestimmungsmethoden ist die Volhardsche die genaueste). — Eschbaum, Apoth.-Ztg. 1894, Nr. 81, p. 785 (Koberts Nachweismethode der HCN mit MetHb zeigt noch 0,0000003 g HCN an). — Guido Gigli, Chem.-Ztg. 1898, Nr. 76, p. 775 (Jacquemins Methode ist ungenau). — H. Beckurts, Apoth.-Ztg. 1900, Nr. 13, p. 109 (Jacquemins Methode wird nur bei über 60° C. ungenau). — Ed. Donath, Chem. Cbl. 1901, I, p. 1217 (ammon. Kupfersulfat als Reagens). — Kunz-Krause, Z. f. angew. Ch. 1901, Nr. 26 (Cyan im Leuchtgas). — Th. Schumacher, Apoth.-Ztg. 1902, p. 553 (HCN verschwindet in Bier, Milch, Fleisch durch Kondensation). — Neumann-Wender, Oesterr. Chem.-Ztg. 1904, p. 533 (Mechanismus der Guajakreaktion). — Dom. Ganassini, Dell' acido cianidrico e della ricerca tossicologica. Pavia 1904; Bolletino della Soc. med.-chir. di Pavia 10 giugno 1904; Chem. Cbl. 1905, II, p. 1037. — W. H. Jollyman, Chem.-Ztg. 1905, p. 350 (Nachw. im Mageninhalt 6 Monate nach dem Tode bei einer Negerin). — Weehuizen, Pharm. Centr.-Halle 1905, Nr. 13 (Phenolphtalin als Reagens). — Ang. de Domenicis, Boll. chim. farm. **44**, 1905, p. 337; Chem. Cbl. 1905, II, p. 265 (Widerlegung von Ganassini). — W. H. Jollyman, Chem.-Ztg. 1905, p. 350.

Anhang. 1. u. 2. Dass **Ferrocyankalium** und **Ferricyankalium** bei Anwesenheit von Säuren im Magen HCN freiwerden lassen, wurde schon S. 836 erwähnt. Wir können uns daher nicht wundern, dass in der Lit. drei solche Fälle berichtet sind. Der letzte derselben betraf einen 59jährigen Mann, welcher, um sich umzubringen, gelbes Blutlaugensalz nahm, noch lebend aufgefunden wurde, aber leider als Antidot Essig erhielt und nun natürlich starb. Die Sektion ergab den für die HCN-Verg. typischen Befund. Zur Erklärung derartiger Fälle hat Autenrieth Versuche extra corpus mit verdünnten Säuren angestellt. Er fand, dass in der That schon 0,1%ige Mineralsäuren sowie künstlicher Magensaft bei Körpertemperatur aus Ferrocyankalium HCN frei machen. Auch Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Milchsäure, Weinsäure, Benzoesäure, ja selbst Kohlensäure sind dazu im stande. In allen diesen Fällen wird aber nur ein Teil der HCN freigemacht und zwar unter Umwandlung des Ferrocyankalium in Kaliumferroferrocyanid, bei Kohlensäure nach der Formel:

$$\underset{\text{Ferrocyankalium}}{2\,K_4Fe(CN)_6} + \underset{\text{Kohlensäure}}{3\,CO_2} + \underset{\text{Wasser}}{3\,H_2O} = \underset{\text{Blausäure}}{6\,HCN} + \underset{\text{Kaliumferroferrocyanid}}{K_2FeFe(CN)_6} + \underset{\text{Kaliumkarbonat}}{3\,K_2CO_3}$$

Das gebildete Kaliumferroferrocyanid fällt als weisser Niederschlag aus. Dass gelbes Blutlaugensalz im Tierversuch und beim Menschen nach innerlicher Darreichung sehr häufig nicht giftig wirkt, kommt nach Autenrieth daher, dass die HCN im Magen ebenso rasch, wie sie sich bildet, auch resorbiert und unschädlich gemacht wird. Beschleunigt man die Bildung durch Säurezugabe, so tritt stets Giftwirkung ein. Combenale & Dubiquet konnten bei Tieren (Hunden, Meerschweinchen) nach innerlicher Darreichung keine HCN-Wirkung wahrnehmen, wohl aber diuretische, wofern das Mittel nicht erbrochen wurde. Sie nehmen an, dass das Ferrocyankalium $K_4Fe(CN)_6$ dabei zu Ferricyankalium $K_3Fe(CN)_6$ wird, und dass das dabei abgespaltene Kalium die Diurese bedinge. Nach längerer innerer Darreichung von Ferrocyankalium bei Hunden sahen sie anatomische Veränderungen des Darmtraktus auftreten, welche wohl als Salzwirkungen aufzufassen sind. Ueber die spezifische Wirkung des Ferricyankalium auf das Blut habe ich S. 682 u. 775 gesprochen.

Nachw. Man benutzt die S. 407 unter Nr. 4 und S. 431 unter Nr. 2 u. 3 gegebenen Reaktionen.

Lit. Volz, Vj. f. ger. M. Bd. **26**, 1877, p. 57. — Landgraf, Friedreichs Blätter f. ger. M. 1885, p. 201. — Schlichte, Württemb. ärztliches Korr.-Bl. 1895, Nr. 4. — Combemale & Dubiquet, Compt. rend. de la soc. de biol. 1890, p. 169; Physiol. Cbl. 1890, p. 414. — W. Autenrieth, Arch. der Pharmazie Bd. **231**, 1893, p. 99.

3. Nach Kraft & v. Hansen polymerisiert sich unter gewissen Bedingungen die Blausäure zu farblosem krystallinischem **Tricyanwasserstoff** $(HCN)_3$, welcher eine ringförmige Bindung $CH{<}^{N:CH}_{N.CH}{>}N$ annimmt und als **Triazin** bezeichnet wird. Er ist die Stammsubstanz der Cyanverbindungen und vermutlich weniger giftig als die Blausäure. Es wäre aus theoretischen Gründen sehr wünschenswert, diese Substanz auf ihre Wirkungen genauer zu untersuchen. Beim Erhitzen giebt sie wieder HCN.

Lit. F. Krafft & A. v. Hansen, Chem. Ber. Jg. **22**, 1889, p. 803 (rein chemisch).

4. Die **Cyansäure** (OH)CN ist in freier Form nur bei unter 0^0 existenzfähig; wohl aber sind ihre Salze herstellbar. Die freie Säure ist eine ätzende Flüssigkeit. Die neutralen Salze ätzen nicht, sind weniger giftig als KCN und zerfallen in wässeriger Lösung leicht in die entsprechenden kohlensauren Salze und in Ammoniak. Im Organismus dürften sie in Harnstoff übergehen. Das **Kaliumcyanat** NCOK der Chemie, welches nicht mit dem Kalium cyanatum KCN der Apothekersprache, d. h. dem Cyankalium, verwechselt werden darf, entsteht beim Erhitzen von Cyankalium mit leicht sauerstoffabgebenden Metalloxyden, z. B. mit Mennige. Es bildet weisse, leicht lösliche Blättchen. Das **Ammoniumcyanat** $NCO(NH_4)$ entsteht bei Einwirkung von Cyansäuredämpfen auf trockenes Ammoniakgas als weisses krystallinisches Pulver. Beim Eindampfen der wässerigen Lösung entsteht unter Umlagerung der isomere Harnstoff:

$$\underset{\text{cyansaures Ammon}}{NCO(NH_4)} = \underset{\text{Karbamid oder Harnstoff}}{CO(NH_2)_2}.$$

5. Die **Cyanursäure** $N_3C_3O_3H_3$ ist ein Derivat des Triazins. Sie ist nach Baldi als Salz ungiftig und wird im Organismus in Harnstoff umgewandelt; als freie Säure besitzt sie ätzende Eigenschaften. Das **Cyanurchlorid** $N_3C_3Cl_3$, welches sich durch Einleiten von Chlor in wasserfreie Blausäure bei Sonnenlicht bildet, ist eine farblose gut krystallisierende Substanz von nicht unerheblicher Giftigkeit. Der **Cyanursäureäthyläther** wirkt rein narkotisch; der ebenfalls darstellbare **Isocyanursäureäthyläther** dagegen wirkt gar nicht narkotisch, sondern macht nach innerlicher Einverleibung Gastritis toxica.

Lit. Dario Baldi, Lo Sperimentale 1887, sett. p. 302.

6. Beim Einleiten von Chlor in wasserhaltige Blausäure entsteht nicht Cyanurchlorid, sondern **Cyanchlorid** NCCl. Es bildet eine ölige, farblose, bei 15^0 siedende Flüssigkeit, deren Dämpfe stechend riechen und die Augen angreifen. Im Tierversuch scheint sie nicht geprüft worden zu sein, doch dürfte sie sich analog dem Jodcyan verhalten.

7. Das **Jodcyan** NCJ wurde von mir sowie von meinem Schüler Goldfarb auf seine Wirkungen untersucht. Da dasselbe als Antiparasiticum für Tiersammlungen etc. benutzt wird, scheint es angezeigt, dasselbe hier etwas genauer zu besprechen. Goldfarb fasst seine Ergebnisse in folgende Sätze zusammen. Das NCJ ist ein ausgesprochenes Blutgift, indem es durch die Jodkomponente die roten Blutkörperchen, sowohl extra als auch intra corpus, auflöst, die Selbstreduktion des Blutes hindert und Methämoglobin in Cyanhämoglobin überführt. Aus der CyMetHb-Probe kann man also nicht ersehen, ob die Verg. durch NCH, NCJ oder C_2N_2 stattgefunden hat. Weiter ist das NCJ ein starkes Protoplasmagift. Es wirkt sehr giftig sowohl auf kalt- wie auf warmblütige Wirbeltiere, wobei aber die ersteren sich viel widerstandsfähiger dem Gifte gegenüber erwiesen als die letzteren. Nichtsdestoweniger steht die Giftigkeit des NCJ unter der der Blausäure; es wirkt nämlich mindestens viermal weniger giftig als die in ihm enthaltene Blausäure. Von Vergiftungssymptomen war an Kaltblütern nur Lähmung zu konstatieren, während an Warmblütern hochgradige Dyspnöe, Krämpfe

(tonische und klonische) und, während des Anfalls beschleunigter, schwer zählbarer Puls, unregelmässige Atmung und ad maximum erweiterte Pupillen zu konstatieren waren. Salivation und Erbrechen waren oft vorhanden. In den Pausen lagen die Tiere sehr matt auf der Seite und bewegten nur notgedrungen die Glieder. Hämoglobinurie war nur bei langsam eintretendem Tode zu beobachten. Der Tod trat durch Lähmung des Respirationscentrums ein. Von den Kaltblütern waren am wenigsten für das Gift Frösche und von den Warmblütern Ratten empfindlich. Ferner ist noch das auffallende Faktum zu bemerken, dass die Warmblüter subkutan viel mehr als per os vom Gifte vertrugen. — Ein so starkes Nervengift wie die Blausäure ist das NCJ nicht und dadurch erklärt sich die geringere Giftigkeit für höhere Organismen. Es erniedrigt den Blutdruck und erweitert die Gefässe. Es hemmt noch bei einer Verdünnung von 1 : 5000 die Alkoholgärung, wobei aber diese hemmende Wirkung keine dauernde Schädigung der Hefe bewirkt, sondern diese Schädigung endet mit der Dauer des Kontaktes der Hefe mit dem Gifte. Die Keimung von Samen wird durch NCJ bei einer Konzentration des Giftes von 1 : 100 000 nicht nur nicht gestört, sondern sogar begünstigt; stärkere Konzentrationen wirken umgekehrt, d. h. sie hemmen die Keimung. — Im **Bromcyan** NCBr ist nach W. Meyer die krampferregende Komponente stärker abgeschwächt als im Jodcyan.

Lit. R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin etc., p. 51. — M. Goldfarb, Ueber die Wirkung des Jodcyans. Diss. Dorpat 1891. — Werner Meyer, Beitrag z. Kenntn. d. Wirk. des Bromcyans. Diss. Kiel 1896.

8 Die **Thiocyansäure,** meist **Rhodanwasserstoffsäure** genannt, hat die Struktur NCSH. Die der Theorie nach ebenfalls mögliche Isothiocyansäure SCNH kennt man als solche nicht, wohl aber ihre Ester, die S. 535—540 besprochenen Senföle. Die Rhodanwasserstoffsäure findet sich nach Nencki als freie Säure, meist aber nicht immer im Magensafte des Hundes, dem sie beträchtliche bakterienwidrige Kraft verleiht. Sie ist eine stechend riechende Flüssigkeit, welche wasserfrei schon bei gewöhnlicher Temperatur in gelbe amorphe **Thiocyanursäure** $(NCSH)_x$ übergeht. Ihre Salze, die Thiocyanate, lassen beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure bei Vermeidung eines Ueberschusses derselben ins wässerige Destillat freie Thiocyansäure übergehen. Von den Salzen unserer Säure haben das **Kaliumthiocyanat** oder **Rhodankalium** NCSK, sowie das **Natriumthiocyanat** oder **Rhodannatrium** NCSNa biologisches Interesse, da ihr Vorkommen im Sekret der Parotisdrüse und der Submaxillarspeicheldrüse sehr vieler (aber nicht aller) Menschen und einzelner Tiere, aber nicht des Hundes und nicht des Pferdes, seit langer Zeit bekannt ist. Mit schwerer Eiterung verbundene Erkrankungen des Mittelohrs heben die Rhodanabsonderung im Speichel, aber, wie ich durch Jürgens feststellen lassen konnte, nicht die des Ptyalins auf. Nach Jürgens ist die Rhodanprobe des Speichels bei Ohrenerkrankungen diagnostisch und prognostisch von Bedeutung. Säuglinge sondern in den ersten Monaten nach v. Rittershain im Speichel noch kein Rhodan ab. Ausser im Speichel ist, wie man schon lange weiss, auch im Harn des Menschen und der Säugetiere Rhodan enthalten, welches aber nicht von der Niere gebildet wird, sondern der

Hauptmenge nach aus dem Speichel bezw. beim Hund aus dem Magensaft herstammt. Weiter finden sich Spuren von Rhodan in der Kuhmilch und im menschlichen Nasensekret. Keller fand, dass das Nasensekret von Säuglingen, deren Speichel noch rhodanfrei war, bereits Rhodan enthielt. Muck, der das Rhodan im Nasensekret auffand, hat es auch im Sekret der Augenbindehaut nachgewiesen. Nach Untersuchungen von Pollacci, welche aber dringend der Bestätigung bedürfen, sollen Rhodanverbindungen auch in der Schleimhaut des Magens und Dünndarms, im Blute, im Eiereiweiss, im Gehirn, im Rückenmarke, in der Leber, im Muskelfleisch des Menschen, der Säugetiere sowie auch im Körper der Fische, Frösche, ja selbst in sehr verschiedenen pflanzlichen Nahrungsmitteln vorkommen. Nach Geelmuyden kommen Spuren von Rhodanammonium im Leuchtgas vor. Eingegebenes Rhodannatrium erscheint nach Pollak quantitativ im Harn wieder, während von eingegebener oder sonstwie eingeführter Blausäure nur 15—20% als Rhodan im Harn erscheinen. Nach Tarugi soll eine Eisenverbindung des Rhodans, das Ferriperoxysulfocyanat, die färbende Gruppe im Molekül des Oxyhämoglobin sein. Von Pflanzen ist nur eine bekannt, welche Rhodan nach aussen abgiebt, nämlich der Pilz Aspergillus niger. Raulin, der diese Thatsache fand, stellte fest, dass Reinkulturen dieses Pilzes durch die von ihnen produzierte Rhodanwasserstoffsäure schliesslich abgetötet werden, wofern man nicht durch Zusatz eines Eisenoxydsalzes diese Säure unschädlich macht. Im Mund und Magen sowie wohl auch im Nasensekret und auf der Augenbindehaut wirkt das Rhodan antiseptisch. Nach Treupel & Edinger werden von Kaninchen tägliche Dosen von 0,1 Rhodannatrium monatelang vertragen. Grössere Dosen steigern, wie Paschkis fand, die Reflexerregbarkeit; noch grössere machen Krämpfe, Blutdrucksteigerung und heftige Darmbewegungen. Die von Cl. Bernard, Pelikan und Setschenow herrührende Angabe, die Rhodansalze seien ziemlich ungiftig, ist daher unrichtig. Eine Frau, welche 0,3 g Rhodanammonium eingenommen hatte, bekam Steifigkeit der Arme und der Kiefermuskeln infolge von Krämpfen. So fand sie nach 12 Stunden der Arzt. Trotz angewandter Kunsthilfe erfolgten auch fernerhin Konvulsionen und nach 28 Stunden starb sie. Lesser berichtet sogar den Rhodanselbstmord eines Zauberkünstlers. — Das **Rhodanquecksilber** $(NCS)_2Hg$ verbrennt, wenn es angezündet wird, unter starker Aufblähung. Darauf beruht die unter dem Namen Pharaoschlangen in den Handel kommende Spielerei. Van de Moer beschrieb die Vergiftung eines 3jährigen Kindes, welches einen geringen Teil des Inhaltes einer solchen Schlange gegessen hatte. Trotz sachgemässer antidotarischer Behandlung erfolgte Magendarmentzündung und Koma; dann aber erfolgte Genesung. — Die von Thurnauer beschriebenen **Toluylrhodanide** erzeugen nach diesem Autor auf der Haut fast unerträgliches, sehr lange anhaltendes Jucken.

Nachw. Die Salze der Schwefelcyansäure mit Kalium, Natrium und Ammonium sind krystallisierbar, in Wasser und Alkohol leicht löslich, farblos, leicht zerfliesslich. Ihre Lösungen geben nach Thierfelder folgende Reaktionen: 1. Mit salpetersaurem Silber einen weissen, käsigen Niederschlag, der in verdünnter Salpetersäure unlöslich, in NH_3 schwer löslich ist. 2. Mit Eisen-

chlorid geben sie intensiv blutrote Färbung der Flüssigkeit, die durch starke Salzsäure nicht verändert wird. Diese Reaktion für den Speichel ist von Treviranus entdeckt und von Tiedemann und Gmelin zuerst richtig gedeutet worden. 3. Mit Kupfersulfat geben sie eine smaragdgrüne Färbung, wie Colasanti gefunden hat. 4. Mit Jodsäure und Stärkekleister geben sie blaue Jodstärke, wie Solera gefunden hat. 5. Eine Mischung von Eisenvitriol und Kupfervitriol fällt aus saurer oder neutraler Lösung die Schwefelcyansäure in Verbindung mit Kupferoxydul als feines weisses Pulver. 6. Mit Zink und Salzsäure zersetzt sich unsere Säure unter Entwickelung von Schwefelwasserstoff. 7. Kalomel wird von Rhodansalzen unter Ausscheidung von Hg grau gefärbt (Pollacci). 8. Man destilliert die aus dem mit HNO_3 angesäuerten Harn durch Argentum nitricum gefällte und mittels Schwefelwasserstoffs aus dem Niederschlag wieder in Freiheit gesetzte Rhodanwasserstoffsäure, wobei sie sich in Blausäure verwandelt. Die Blausäure des Destillates weist man z. B. mittels der Berlinerblaureaktion nach. Zur quantitativen Bestimmung im Speichel kann man die Eisenchloridreaktion kolorimetrisch verwenden. Genauer ist die Fällung mit Silbersalpeter und eventuelle Umwandlung des Schwefels des Rhodans in Schwefelsäure, die als Baryumsulfat gewogen wird. Dies sind die von Thierfelder angeführten Nachweismethoden. Speziell für den qualitativen Nachweis im Speichel empfiehlt er die Eisenchlorid-Salzsäureprobe und die Probe von Solera, während für die von Colasanti es nötig ist, erst den Speichel mit Alkohol zu fällen, das Filtrat zu verdunsten und den Rückstand in Wasser zu lösen. Eine von Arth. Mayer vor kurzem ausgearbeitete quantit. Bestimmungsmethode des Rhodans im Harn ist im Original nachzulesen.

Lit. Husemann, Lehrb. d. Toxik. p. 723 u. Anhang p. 112. — E. Külz, Sitz.-Ber. d. Ges. z. Beförd. der ges. Naturwiss. zu Marburg 1875, p. 76. — Gscheidlen, Tagebl. der 47. Nat.-Forsch.-Vers. zu Breslau 1874, p. 98; 52. Jahresber. d. schles. Ges. f. vaterl. Kultur pro 1874, p. 207; Pflüg. Arch. Bd. **14**, 1877, p. 401 u. Bd. **15**, 1877, p. 350. — Thudichum, ebenda Bd. **15**, 1877, p. 52 (das von Gscheidlen behauptete Vorkommen von Rhodan im Harn wird bestritten). — Imm. Munk, Virch. Arch. Bd. **69**, 1877, p. 354 (quant. Best. des Rhodans). — Dobrowlski, Jbt. der Pharmazie u. Tox. 1877, p. 553 (Speichelrhodan wirkt antiseptisch). — Colasanti, Moleschotts Unters. zur Naturlehre Bd. **14**. — L. Solera, Malys Jbt. Bd. **7**, 1877, p. 256. — Derselbe, Bollet. d. soc. fra i cult. di scienze med. in Siena 1885, p. 134 (Rhodan im Pankreassaft). — Paschkis, Wiener med. Jb. 1885, p. 531. — H. Alt, Chem. Ber. Jg. **22**, 1889, p. 3258 (quant. Best.). — G. Thurnauer, ebenda Jg. **23**, 1890, p. 738. — G. Kelling, Z. f. physiol. Ch. Bd. **18**, 1894, p. 397 (Rhodan des Magens). — Pharm. Journ. 1894, Nr. 1238, p. 791 (Verg. durch 0,3 Rhodanammonium). — Pascheles, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 281). — Nencki & O. Schoumow-Simanowsky, Arch. de Physiol. de St. Petersbourg **3**, 1894, p. 210; Chem. Ber. Jg. **28**, 1895, p. 1318. — Imm. Munk, Pflüg. Arch. Bd. **61**, 1895, p. 620 (Hundespeichel ist rhodanfrei). — Van de Moer, Virch. Jbt. 1896, I, p. 333. — Lesser, Vj. f. ger. M. Bd. **16**, 1898, p. 97 (Rhodanselbstmord). — Arth. Keller, M. m. W. 1900, Nr. 46, p. 1597. — Muck, ebenda 1900, p. 1168. — Treupel & Edinger, ebenda 1900, p. 717. — Leonid Althausen, Versuche über Queckenvertilgung. Diss. Rostock 1900, mit Abb. (Rhodanammoniumdüngung schädigt die Quecken, begünstigt aber das Wachstum des weissen Senfs). — Leo Pollak, Hofmeisters Beitr. Bd. **2**, 1902. p. 430. — G. Alexander & B. Reko, W. kl. W. 1902, 16. Okt. — Erw. Jürgens, Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1901, Nr. 8 u. 1904, Nr. 5. — Egide Pollacci, Diffusion de l'acide sulfocyanique dans les deux règnes organiques, son action sur le calomel. Turin 1904. — Ernst Villain, Ueber das Vorkommen u. den Nachw. des Rhodans im Menschen- u. Tierkörper u. seine toxikol. u. pharmak. Bedeutung. Diss. Freiburg 1903 (mit viel Lit.). — Arth. Mayer, D. Arch. f. kl. M. Bd. **79**, 1904, p. 194 u. 209 (über die Menge des Rhodans im Harn und Speichel bei Gesunden und Kranken; Einfluss des Rhodans auf den Stoffwechsel). — N. Tarugi, Chem. Cbl. 1905, I, p. 261.

9. Unter **Nitrilen** versteht man Substanzen, in welchen das H-Atom der Blausäure durch Alkoholradikale ersetzt ist, und zwar findet die Bindung dieser Radikale durch die vierte Affinität des C im —CN statt. Die entsprechende Reihe von Verbindungen der Alkohol-

radikale mit dem CN—, wo also der Stickstoff fünfwertig auftritt und mit seiner fünften Affinität die Alkoholradikale bindet, nennen wir **Isonitrile** oder **Carbylamine.** Das **Acetonitril** oder **Cyanmethyl** $NC.CH_3$ findet sich im Steinkohlenteer und ist eine angenehme riechende farblose Flüssigkeit. Nach Maximowitsch ist es das giftigste aller Nitrile und tötet Hunde in Mengen von 1,5—3,0 g, während das entsprechende Methylcarbylamin bei diesen Dosen nach demselben Autor wirkungslos sein soll. Andere Autoren, wie Pelikan, Giacosa und Lang fanden auch das Acetonitril sehr schwach wirkend. So konnte Lang einem Hund von 18 kg Dosen bis zu 5 g innerlich verabfolgen ohne andere Wirkungen als Erbrechen zu beobachten. Kaninchen vertrugen Dosen bis zu 1 g subkutan. Bei beiden Tierklassen trat nach der Darreichung im Harn eine bedeutende Rhodanvermehrung ein, wodurch bewiesen ist, dass das —CN abgespalten und mit disponiblem Schwefel gepaart und dadurch entgiftet worden ist. Von blausäureähnlichen Wirkungen ist trotzdem beim Acetonitril nach allen Autoren keine Spur vorhanden, obwohl nur 20 % des eingeführten —CN als Rhodan wiedererschienen, und auch diese nur sehr langsam (binnen 5—6 Tagen). Die Meinung von Maximowitsch und von Rossbach, dass das **Propionitril** nur halb so stark wirke als das Acetonitril wurde von Giacosa, Lapicque und namentlich von Lang als irrig erwiesen, denn letztgenannter Autor fand schon 0,2 g bei einem Hunde von 7200 g nach subkutaner Einspritzung schwer giftig. Es erfolgte Erbrechen und am folgenden Tage lag das Tier in starker Dypnöe auf der Seite. Von Zeit zu Zeit erfolgten tetanische Krämpfe, Opisthotonus und schliesslich der Tod. Bei Kaninchen ist das Vergiftungsbild ganz ähnlich. Während also das Acetonitril keineswegs blausäureähnlich wirkt, ist beim Propionitril eine gewisse Aehnlichkeit der Symptome mit HCN nicht zu verkennen. Nach beiden Substanzen tritt bei Kaninchen und Hunden wie bei Blausäure Vermehrung des Harnrhodans ein. Das Gleiche hinsichtlich des Harnrhodans gilt auch vom **Butyro-** und vom **Capronitril;** aber auch in der Art der Wirkung und in der Giftigkeit stehen diese beiden Glieder der Reihe nach Lang nicht hinter dem Propionitril zurück. Nach Sternheim, der das Propionitril unter Falck untersuchte, ist dieses Gift ein spezifisches Reizmittel des Brechcentrums. Krämpfe mache es nur bei Anwendung letaler Dosen. Auf Kaninchen und Mäuse wirkt es nach Sternheim 2,75- bezw. 2,39mal schwächer als HCN, auf Tauben aber fast 400mal schwächer als HCN. — **Milchsäurenitril** wirkt nach Kastein, da es bei Gegenwart von Wasser HCN abspaltet, wie diese und zwar qualitativ und quantitativ. — Die **Nitrile der Oxalsäurereihe** sind nach Heymanns & Masoin alle giftig und erinnern an die Wirkung der Blausäure. Natriumthiosulfat wirkt antidotarisch. Im Harn tritt Rhodanvermehrung ein. — Das **Benzonitril** $C_6H_5.CN$ und das **Benzacetonitril** $C_6H_5CH_2CN$ fand Giacosa stark giftig. Ersteres macht Krämpfe und lähmt dann das Atemcentrum; letzteres lähmt auch noch das Herz. Stark reizende Wirkung für die ersten Wege haben alle genannten Substanzen. Wie die Angaben von Maximowitsch über die Nitrile unrichtig sind, so sind es in noch höherem Grade die über die Isonitrile. Wenn auch die Angabe von Calmels, dass **Methylcarbylamin** $CN.CH_3$ als Dampf eingeatmet blitzartig

schnell töte, übertrieben ist, so ist doch sicher, dass es recht giftig ist und durch Herzlähmung tötet. Die Angabe, dass im Krötengift Carbylamine enthalten seien, ist unbewiesen und wohl sicher unrichtig. Das **Aethylcarbylamin** $CN.C_2H_5$ macht wie Cyansalze Lähmung, Störung der Atmung und Tod durch Paralyse des Atemcentrums, bei Tauben auch Erbrechen, aber keine klonischen Krämpfe. Die letale Dose ist nach Hunt mindestens 8mal grösser als bei der Blausäure. Ueber viele **andere Nitrile** und die antidotarische Wirkung des Natriumthiosulfats sei auf die eingehenden Angaben von Hunt (unter Ehrlich) verwiesen.

Lit. Maximowitsch, St. Petersb. med. W. 1877, p. 325. — Giacosa, Z. f. physiol. Ch. Bd. 8, 1884, p. 95; Annali di chim. e di farmacol. 1885, febbr., aprile, maggio, agosto. — Calmels, Compt. rend. **98**, 1884, p. 536. — Gautier, & Étard, ebenda **98**, 1884, p. 631. — S. Lang, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 247. — Ludw. Sternheim, Beitr. z. Kenntnis der Wirk. des Propionitril. Diss. Kiel 1896. — Hans Wedekind, Beitr. z. Kenntnis der Wirk. des Aethylisocyanids. Diss. Kiel 1896. — W. Kastein, Zur Kenntnis der Wirk. der Cyanmilchsäure. Diss. Kiel 1896. — J. Heymans & P. Masoin, Arch. de Pharmacod. **3**, 1896, p. 77. — Reid Hunt, Arch. internat. de Pharmacod. **12**, 1904, p. 447.

10. Das **Nitroprussidnatrium** $Fe(CN)_3(NaCN)_2NO + 2H_2O$, welches zum Nachweis von Schwefelwasserstoff schon S. 31 erwähnt wurde, ist an sich geruchlos, versetzt sich aber im Organismus unter Blausäureentwickelung, wie L. Hermann fand und Cromme bestätigt hat.

Lit. L. Hermann, Pflüg. Arch. Bd. **39**, 1886, p. 419. — Fr. Cromme, Ein Beitr. z. Kenntnis der Wirk. des Nitroprussidnatriums. Diss. Kiel 1891.

5. Kohlenoxyd.

Vork. u. Aet. Das seit mehr als 100 Jahren bekannte Kohlenoxyd CO, dem noch vor kurzem der Oberst Graf York von Wartenburg und der berühmte Schriftsteller Emile Zola, sowie der bekannte Politiker Syveton zum Opfer gefallen sind, ist ein farbloses, geschmackloses und in Verdünnung geruchloses Gas von etwas geringerem spezifischem Gewichte als die Luft. In Wasser ist es kaum löslich, während ammoniakalische oder salzsaure Lösung von Kupferchlorür Cu_2Cl_2 es reichlich löst, indem es damit eine kryst. Verbindung eingeht. CO unterhält den Verbrennungsprozess nicht, brennt bei Luftzutritt aber selbst mit blauer Flamme. Toxikologisch kommt das CO bei folgenden Gelegenheiten bezw. in folgenden Gemischen in Betracht.

1. Reines CO kommt naturgemäss nur in chemischen Laboratorien vor, wo es am häufigsten durch Erhitzen von Oxalsäure mit konz. Schwefelsäure nach der Formel $C_2H_2O_4 = H_2O + CO_2 + CO$ dargestellt und mittels Kalilauge von CO_2 befreit wird. Eine zweite Darstellungsmethode benutzt die Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf Ferrocyankalium, welche für jedes Molekül Blutlaugensalz 6 Moleküle CO liefert. Verdünnt man jedoch die Schwefelsäure so weit, dass auf 10 H_2SO_4 nicht weniger als 4 H_2O kommen, so entsteht gar kein CO mehr, sondern HCN. Durch Nichtbeachtung dieser Thatsache sind in Laboratorien schon viele Fehler vorgekommen. Bei beiden Darstellungsmethoden des CO sind mehrfach schon Chemiker erkrankt. Die an diesen wahrgenommenen Erscheinungen werden uns, da sie ja besonders beweisend sind, unten beschäftigen.

2. Unter Kohlendunst, Vapor carbonis, verstehen wir nach Siebenhaar & Lehmann das Gasgemenge, das sich aus glühenden Holzkohlen, Steinkohlen oder Torf entwickelt sowie auch bei unvollständigem Verbrennen von Holz etc. in geschlossenen Räumen sich findet; es wechselt in seiner Zusammensetzung nach der Art der Kohle, dem Grade und der Dauer ihrer Verbrennung sowie ihrer Menge sehr und enthält nach Biefel & Poleck neben 79,7 % Stickstoff und 10—13 % Sauerstoff im Durchschnitt 0,3—0,5 % Kohlenoxyd und 6% Kohlensäure, ausserdem unwesentliche brenzliche Stoffe und manchmal etwas schweflige Säure (Steinkohlendampf). Andere Autoren wie Rapmund geben den CO-Gehalt zu 0,5—5,0 % an. Die dadurch bedingten Vergiftungen sind grösstenteils ökonomische, aber auch absichtliche, besonders Selbstmorde, und kommen zu stande durch Kohlenbecken in geschlossenen Räumen, durch die äusserst verwerflichen Karbon-Natron-Oefen (ohne Schornstein), durch schlechtziehende oder mit Sprüngen versehene gewöhnliche Oefen und durch zu frühzeitiges Schliessen der Ofenklappen, wenn noch glühende Kohlen vorhanden sind. Widriger Wind, der den Rauch nicht aus dem Schornstein lässt, kann freilich auch bei nicht fehlerhafter Konstruktion und Handhabung der Heizungsanlage Kohlendunstverg. herbeiführen (Fall Balfour). In der Regel schliessen die Klappen schlecht, sonst müsste noch viel häufiger dadurch Unglück geschehen. Der noch kürzlich von den Freunden der Ofenklappen gemachte Einwand, dass nur bei Steinkohlenheizung der Klappenverschluss schädlich wirke, ist ein ganz verkehrter, denn in Dorpat, wo nur Holz geheizt wurde, habe ich zahlreiche Vergiftungen durch Klappenschluss erlebt. Die Erfahrungen anderer Praktiker in Russland ergeben ganz dasselbe. Bei schlecht ziehendem Schornstein können sich die Verbrennungsgase von einem geheizten Ofen in andere Zimmer weiter verbreiten durch Kommunikation von Kaminen. Kohlendunst kann auch durch Verkohlen von Balken, Dielen, Möbeln in der Nähe geschlossener Räume entstehen. Durch glühende Eisenplatten vermag nach Gruber CO zu diffundieren; trotzdem ist die Gefahr, dass eine glühende Ofenplatte CO in toxischer Dose ins Zimmer treten lasse, recht gering. Viel häufiger entsteht CO, wenn ein eiserner Ofen, auf welchem eine dicke Staubschicht liegt, stark geheizt wird und dabei die organischen Anteile des Staubes zu CO verbrennen. Ein scherzweis unter die Nase eines Schlafenden gehaltener glimmender Docht hat schon zweimal letale Kohlenoxydverg. zur Folge gehabt. Unter Grubenbrandwetter verstehen wir das in Brandgeraten der Holzauskleidung in Gruben, wodurch schon oft bis in ganz entfernte Grubengänge Kohlendunst gelangte und mehrere Bergleute tötete. Dass bei sogen. schlagenden Wettern die Verhältnisse analoge sind, hat Haldane dargethan, der in der Tylerstowngrube von 57 durch ein schlagendes Wetter getöteten Personen 52 als an CO gestorben fand. Auch in Kohlenmeilern, in Zink-, Kalk- und Ziegelöfen, in Giessereien, namentlich aber in Hochöfen entsteht Kohlendunst (Gichtgase) in sehr beträchtlichen Mengen. Von Fabriken sind die nach dem Leblancverfahren arbeitenden Sodafabriken zu nennen; beim Schmelzen von Natriumsulfat mit Kohle und Kalk entsteht hier leicht Kohlendunst. Den Tabaksrauch müssen wir ebenfalls als eine Art Kohlen-

dunst ansprechen mit 5—10—14 % CO (Jopper, Krause). Ein Raucher produziert pro Stunde ein halbes Liter CO. Endlich sollen die mit glühenden Kohlen gefüllten Plätten nicht unerwähnt bleiben; wir werden unten erfahren, dass sie zu chronischer Kohlendunstverg. führen können. — Bei Verbrennung von lebenden Menschen auf dem Scheiterhaufen und beim Umkommen in brennenden Gebäuden atmen die Unglücklichen stets Kohlendunst ein und in ihrem Herzblute findet sich Kohlenoxyd, während bei angekohlten Leichen von Menschen, die bereits tot waren, dies nicht der Fall ist.

3. Das Leuchtgas, das bekanntlich durch trockene Destillation von Steinkohle und Holz, in der neueren Zeit auch aus Petroleum gewonnen wird, ist nach dem Material, aus dem es bereitet wird, dem angewendeten Hitzegrad, dem Zweck, zu dem es hergestellt wird (d. h. zum Ofenheizen oder zur Beleuchtung) und der mehr oder weniger vollständigen Reinigung sehr verschieden zusammengesetzt. Gereinigtes Leuchtgas aus Kohlen enthält 6—10 % CO (solches aus Holz aber 20—62 % CO), ferner 35—40 % Sumpfgas, 4 % ölbildendes Gas (Elayl, Aethylen) und 40—50 % Wasserstoff; das ungereinigte enthält ausserdem noch grössere Mengen von Kohlensäure und brenzlichen Stoffen (Teer, Paraffin etc.), Cyangas, Ammoniak, schwefelhaltige Substanzen etc. Letztere verursachen hauptsächlich den so charakteristischen Geruch des Gases. Die Anreicherung des schon fertigen, aber noch nicht genügend leuchtenden Gases mit Stoffen, welche die Leuchtkraft der Flamme erhöhen, nennt man Karburation. Es hat sich dabei herausgestellt, dass das Karburieren mit aromatischen Kohlenwasserstoffen in viel höherem Grade die Leuchtkraft erhöht als das Karburieren mit Petroleumkohlenwasserstoffen. Was die die Leuchtkraft des nicht karburierten Gases hauptsächlich bedingenden Kohlenwasserstoffe betrifft, so ist das Sumpfgas, ähnlich dem Wasserstoff, zwar irrespirabel, aber wenig giftig; für das ihm ähnlich wirkende Elayl ist von neueren Beobachtern Betäubung und Anästhesie angegeben worden, jedenfalls aber ist seine Wirkung eine sehr schwache, und bei der geringen Menge, in der es sich im Gase findet, wohl ganz irrelevant. Die beim Karburieren ins Gas kommenden aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, wirken etwas stärker betäubend. Trotzdem müssen wir das Kohlenoxyd als das giftigste Prinzip des Leuchtgases bezeichnen. Heutzutage sind im Vergleich mit der ausserordentlich häufigen Anwendung des Leuchtgases Unglücksfälle durch dasselbe dank seinem intensiven Geruche selten. Die Vergiftungen kommen zu stande durch Ausströmen des Gases aus offen stehenden Hähnen oder geborstenen Röhren. Letzteres Vorkommnis betrifft besonders die Winterzeit, wo der hartgefrorene Boden beim Darüberfahren eines Lastwagens die Röhren leicht sprengt, das Entweichen des Gases an die Oberfläche der Strasse aber hindert. Dasselbe dringt vielmehr viele Meter weit unter der Erde fort, wird mit der Bodenluft in gut geheizte Häuser aspiriert und kann hier bis in die oberen Stockwerke gelangen. Leider geht, wie Wesche fand und Biefel & Poleck experimentell bestätigt haben, bei der Filtration durch die Erdschichten der Geruch des Leuchtgases verloren, so dass das Eindringen des giftigen Gases im Hause von niemand durch die Sinnesorgane wahrgenommen werden kann und oft genug erst von der

Sanitätskommission nachgewiesen worden ist, nachdem es schon Opfer von Menschenleben gekostet hatte. Die für solche Vergiftungsfälle ganz besonders prädisponierten Zeiten sind Weihnachten und Neujahr, weil um diese Zeit der Erdboden am festesten gefroren und der Gasdruck am stärksten zu sein pflegt. Ich habe oben angeführt, dass der Geruch des Leuchtgases auf S-haltigen Substanzen beruht. Früher glaubte man, gestützt auf einige Autoren, dass er auf Schwefelwasserstoff beruhe. Diese Ansicht ist durch Poleck und durch Bunte in Frage gestellt worden. Bunte fand nämlich die Ursache des penetranten Leuchtgasgeruches in der Anwesenheit sehr geringer Mengen bisher noch nicht isolierter, zum Teil stickstoff- und schwefelhaltiger organischer (aromatischer) Körper. Er stellte weiter fest, dass selbst von wenig empfindlichen Nasen das Leuchtgas noch gerochen wird, wenn es auch nur 0,01—0,02 % der uns umgebenden Luft ausmacht; empfindliche Nasen nehmen aber noch 0,003 % wahr. Durch Frau Ferchland & Vahlen ist trotz Widerspruches von seiten Kunkels festgestellt worden, dass Leuchtgas, relativ unverdünnt eingeatmet, giftiger wirkt als seinem CO-Gehalte entspricht. Ich habe dies nie bezweifelt, möchte trotzdem aber behaupten, dass bei den uns vorkommenden Fällen von Erkrankungen von Menschen, wo die Beimischung von Leuchtgas zur Luft ja meist nur eine geringe ist, fast nur der CO-Gehalt der geatmeten Luft in Betracht kommt. Durch wertvolle Versuche von Wagner ist festgestellt worden, dass ein noch gerade innerhalb der Grenzen der Explosionsfähigkeit liegendes Gemisch von aus deutschen Steinkohlen bereitetem Leuchtgase mit atmosphärischer Luft mindestens $^1/_4$ und höchstens $^3/_4$ % CO enthält. Hat daher in den Räumen, wo eine Vergiftung durch CO stattgefunden hat, ein Licht, ohne Explosion zu erregen, fortgebrannt, so ist damit eine Verg. durch Leuchtgas ausgeschlossen und nur die Annahme einer Kohlendunstverg. zulässig. — Zum Schluss noch ein Wort über das Acetylengas C_2H_2. Bei der Herstellung dieses modernen, an sich angenehm riechenden, aber durch seine Verunreinigungen knoblauchartig stinkenden Gases sind CO-Vergiftungen vorgekommen, welche durch die Darstellungsformel des Kalciumkarbids $2CaO + 3C_2 = 2CaC_2 + 2CO$ verständlich werden. Bei der Zersetzung desselben durch Wasser entsteht dagegen neben dem Acetylen kein giftiges Gas, wie die Zersetzungsformel zeigt: $CaC_2 + 2H_2O = C_2H_2 + Ca(OH)_2$. Wohl aber wirkt das Acetylen an sich schwach narkotisch. Irgend welche Blutveränderungen bedingt das Acetylen nach Gréhant, A. Frank, Brociner und anderen nicht; nur Stempel will danach Hämoglobinurie beobachtet haben. Wie Guinard 1896 berichtete, wird in Frankreich manchmal der Uterus mit Kalciumkarbid geätzt; dabei gehe eine langsame Zersetzung dieser Substanz vor sich, und man könne stundenlang im Harn Acetylen nachweisen. Irgend welche Vergiftungserscheinungen sollen dabei nicht auftreten.

4. Noch viel gefährlicher als das Leuchtgas ist in Beziehung auf CO-Verg. das von Donovan vor 75 Jahren in Dublin erfundene sogen. Wassergas, d. h. ein Gemisch aus CO und Wasserstoff, welches beim Ueberleiten von Wasserdampf über glühende Kohlen entsteht und zu Heizungszwecken vielfach verwendet wird. Es dient ferner zur Herstellung des Fahnejelmschen Magnesiumglühlichtes, sowie in

Fabriken zur Erzeugung sehr hoher Temperaturen. Die Zusammensetzung des Wassergases ist nach Praussnitz H 50 %, CO 41 %, CO_2 4 %, N 5 %. Da es an sich geruchlos ist, wird es mit Merkaptanen versetzt. Es ist billig und wird daher vielfach benutzt. Die damit geheizten Gasbadeöfen haben schon sehr viel Unheil gestiftet; leider sind auch die mit gewöhnlichem Gas geheizten keineswegs frei von der Gefahr der CO-Verg. In Paris wurde das Wassergas seiner Gefährlichkeit wegen ganz verboten. Auf dem chemisch-pharmazeutischen Kongresse zu Lüttich 1905 trat R. Schoepp dafür ein, es überall ganz zu verbieten, und ich muss ihm trotz der in Lüttich gegen ihn erhobenen Einwände vom Standpunkte der Hygiene aus beipflichten.

5. Das Generatorgas entsteht durch Erhitzen von Luft mit überschüssiger Kohle. Beim Dowsongas werden Luft und Wasserdampf gemeinsam in erhitzte Kohlen eingepresst. Das Generatorgas enthält 34 % CO und 66 % H. Es ist daher fast ebenso giftig wie das Wassergas. Das Dowsongas enthält 25 % CO.

6. Erwähnung an dieser Stelle verdienen auch die sogenannten Minengase, durch welche die in der militärärztlichen Lit. wohlbekannte Pulverdunstvergiftung, auch Minen- oder Pionierkrankheit, von den Engländern 1886 Lochfyne disaster benannt, hervorgerufen wird. Nach den Untersuchungen von Poleck und anderen findet sich in diesen Gasen bei Benutzung des alten schwarzen Pulvers nicht unter 4 % CO, ja manchmal sogar bis 10 % neben 0,6—1,0 % Schwefelwasserstoff und 53 % Kohlensäure. Dass ein solches Gasgemisch, selbst wenn es stark mit Luft verdünnt ist, noch sehr gefährlich wirken muss, ist selbstverständlich. Ueber das rauchlose Pulver werden wir gleich noch reden. Neuerdings wurden die Minengase und deren Wirkung in Frankreich mehrfach geprüft. Danach werden drei Grade der Wirkung unterschieden, über die wir unten zu reden haben werden. Betreffs H_2S vergl. das S. 831 Gesagte.

7. Noch gefährlicher ist aber ein für Militärärzte sehr wichtiges Gasgemisch, welches bei der Explosion der zu militärischen Zwecken ja so viel benutzten Schiessbaumwolle und des rauchlosen weissen Schiesspulvers entsteht. Nach einer Analyse des Ingenieurkomitees besteht dasselbe aus 30 % CO, 20 % CO_2, 10 % CH_4, 8 % N, 9 % NO und 23 % H_2O-Dampf. Es ist klar, dass, selbst abgesehen von dem enorm hohen Gehalt an Kohlenoxyd und Kohlensäure, dieses Gemisch schon durch seinen Gehalt an Stickoxyd, welches bei Luftzutritt sich nach den S. 40 gegebenen Auseinandersetzungen in höhere Oxydationsstufen des Stickstoffs verwandelt, rasch tödlich wirken muss. Könnte man aber auch dieses äusserst gefährliche Gas ganz beseitigen, so bleiben immer noch 30 %, nach Sarrau und Vielle sogar bis zu 43 % CO übrig, die das Gemisch an Gefährlichkeit dem Wassergas mindestens gleich setzen würden. Stoffe wie Fulgurit, Ballistit, Cordit sind nichts weiter als Sprengstoffe, welche toxikologisch dem rauchlosen Pulver analog wirken.

Zum Schluss muss noch kurz die Frage erörtert werden, ob etwa im normalen Organismus Kohlenoxyd sich bilden kann. In der That behaupten Desgraz & Nicloux, dass normales Blut von Tieren Spuren von CO enthält und dass diese Menge namentlich beim Chloroformieren zunimmt. Der Hypothese von Saint-Martin,

dass diese Vermehrung durch Einwirkung von Essigsäure auf das Blut zu stande komme, stimmen sie nicht bei. Bei Aethernarkose trat keine Vermehrung des CO ein.

Stat. Kohlendunstvergiftungen kommen bei uns fast immer zufällig zu stande, während sie in Frankreich seit 70 Jahren eine sehr beliebte Form des Selbstmordes sind. So kamen beispielsweise von 1834—1843 in Paris 4595 Selbstmorde vor, von denen nicht weniger als 1432 durch Kohlendunst zu stande gebracht waren. Von 1848 bis 1852 kamen in ganz Frankreich 17852 Selbstmorde zur Anzeige, von denen 1401 auf Kohlendunst beruhten, während nur 411 auf andere Gifte kamen. Von 1853—1857 töteten sich in Frankreich 19081 Personen, unter diesen 1752 durch Kohlendunst. Nach Engels nimmt die Zahl der Kohlendunstselbstmörder in Frankreich auch in der Gegenwart nicht ab, sondern sogar noch zu. Kohlendunstmorde gehören zu den grössten Seltenheiten. Auch die Leuchtgasvergiftungen sind wie die durch Kohlendunst meist zufällige, seltener Selbstmorde, fast niemals Morde. Mit der Einführung des Wassergases hat überall die Zahl der CO-Vergiftungen zugenommen. Während die drei Städte New York, Baltimore und Brooklyn in den letzten 13 Jahren vor Einführung des Wassergases jährlich im Durchschnitt 1,2 Todesfälle durch Leuchtgas hatten, betrug die Zahl während der Wassergasbeleuchtungsära jährlich 16. Mein oben gegebenes absprechendes Urteil über dies Gas stützt sich eben auf diese Ergebnisse der Statistik. Die Minenkrankheit kommt natürlich zur Zeit von Belagerungen besonders häufig vor. Kanzler berichtete 1841 von 200 Fällen derselben, welche er selbst gesehen hatte. — Die Mortalität der CO-Vergiftungen war früher recht gross, so z. B. für die in die Berliner Krankenhäuser eingelieferten Fälle in den siebziger Jahren 77 %; seitdem ist sie beständig kleiner geworden.

Wirk. Dass es sich bei der CO-Verg. um eine Alteration des Blutes handelt, wird heutzutage wohl von niemand mehr bezweifelt. Ob es sich jedoch ausserdem noch um eine direkte Wirkung aufs Nervensystem oder gar auf verschiedene Gewebe handelt, darüber ist bis in die neueste Zeit gestritten worden. Vielleicht ist folgende historische Notiz nicht ohne Interesse. Hoppe-Seyler fand 1862 das Spektrum des O_2Hb, Stokes 1864 das des Hb, Hoppe-Seyler 1864 das des COHb und 1865, dass es nicht reduzierbar ist. Gerichtlich wurde das CO-Spektrum 1867 zum ersten Male verwandt.

Die Wirkung des CO auf das Blut ist eine Verdrängung des O_2 im O_2Hb durch CO. Es ist Hüfner gelungen, diesen Vorgang der O_2-Verdrängung im Blute durch das CO als einen speziellen, der Guldberg-Waageschen Theorie von der chemischen Massenwirkung unterliegenden Fall experimentell erweisen zu können. Der absolute Wert der Kohlenoxydkapazität des Rinderhämoglobins, ausgedrückt durch das von der Gewichtseinheit, d. h. von 1 g, aufgenommene Gasvolumen (bei 0^0 und 750 mm Hg-Druck) beträgt nach Hüfners gasometrischen Versuchen 1,338 ccm. Der Fe-Gehalt des RinderHb beträgt nach Hüfner 0,336 %, das Molekulargewicht des Hb 16669. Die aus diesem Molekulargewicht berechnete CO-(oder O_2)menge beträgt 1,34 ccm, ist also mit der thatsächlich gefundenen identisch. Noch unerklärt ist, warum CO-Blut nur anfangs sein CO beim Luft-

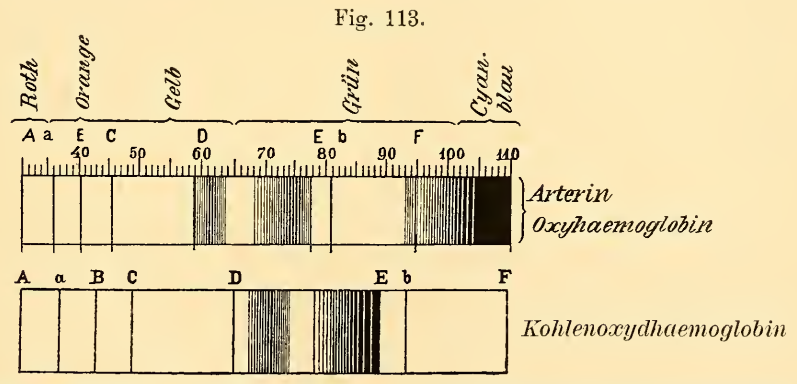
durchleiten oder Auspumpen leicht abgiebt, später aber nur noch sehr schwer. Wir müssen annehmen, dass hier allmählich eine viel festere Bindung entsteht als anfangs. Im Serum löst sich das CO fast geradeso wie in Wasser. Die bakterienabtötende Wirkung des Serums geht durch CO-Aufnahme verloren (Fodor). Die Affinität von O_2 zu Hb ist 210mal geringer als die von CO zu Hb. Daraus ergiebt sich, dass beim Atmen eines Gemisches von Luft und CO das Blut, soweit es aus Blutkörperchen besteht, sich aus dem Gemisch mit CO anreichern wird, selbst wenn der Gehalt der Luft an dem Gift nur ein sehr geringer, voraussichtlich unter 0,1 % liegender ist, wie er bei Leuchtgasverg. ja thatsächlich auch oft ist. Sehr genaue in dieser Beziehung angestellte Versuche haben nun gezeigt, dass sogar noch bei weit unter 0,1 % CO-Gehalt der Luft Verg. stattfindet. Als Grenze der Giftigkeit fand Gruber 0,02 %; bei 0,05 % trat schon sichere Wirkung ein. Hempel hat Grubers Angaben durchaus bestätigt. Luft mit nur 1 % CO wirkt schon rasch toxisch. Ob dabei das Gas eingeatmet oder in die Bauchhöhle eingespritzt oder als CO-Wasser irgendwie zugeführt wird, ist ganz gleichgültig. Aus dem oben Angeführten geht natürlich umgekehrt auch hervor, dass Atmen gewöhnlicher Luft oder gar von reinem Sauerstoff das CO langsam aber sicher wieder aus dem Körper austreibt. Wie schnell dies am Menschen bei Luftatmung geht, ist nur in wenigen Fällen bisher genau verfolgt worden; nach einer Beobachtung von Wesche gehören 2 Stunden dazu, nach anderen Autoren 4—6 Stunden. Bei Einatmung von reinem Sauerstoff geht die Entgiftung viel schneller und wirkt noch lebensrettend, wo Luftatmung es nicht mehr vermag (Gréhant, A. Mosso). Bei Tieren, welche reinen Sauerstoff unter 2 Atmosphären Druck atmen, tritt keine CO-Verg. ein, selbst wenn dem O_2 6 % CO zugemischt werden (Haldane, A. Mosso). Ob beim Menschen unter solchen Umständen auch die Nachwirkung wegfallen würde, ist mir zweifelhaft. Er ist eben ausserordentlich viel empfindlicher als die Tiere für CO. Das CO verlässt dabei den Körper mit der Exspirationsluft. Nach Dreser erfolgt bei Kaninchen der Tod, wenn die respiratorische Kapazität des Blutes auf 20—30 % herabgegangen ist. Eine völlige Sättigung des Blutes mit CO tritt also intra vitam selbst bei vorsichtigster Zuleitung niemals ein. Dazu stimmt, dass L. Smith bei an Leuchtgasverg. gestorbenen Menschen im Blute nicht über 83 % Sättigung mit CO fand. Dass das CO auch auf den Fötus übergeht, ist schon 1877 von Fehling, 1883 von Gréhant & Quinquaud und 1901 von neuem durch Nicloux bewiesen worden. Da jedoch der CO-Gehalt des Blutes beim Kind nach den genannten Autoren 6mal kleiner ist als der der Mutter, stirbt es nicht an CO, sondern an Erstickung. Die Blutkörperchen des Hundes werden in ihrer Form durch das CO nicht verändert und nach Driessen auch in ihrer Vitalität nicht geschädigt, nach anderen Autoren aber wohl. Diesen schliesse ich mich, was den Menschen anlangt, für gewisse Fälle an. Eine Oxydation des CO zu CO_2 findet nach den meisten Autoren (z. B. Gaglio) im Organismus nicht statt, nach Giacosa aber wohl, natürlich aber nur eine sehr unbedeutende. Auf Kaltblüter wirkt CO, abgesehen vom Blute, nicht schädigend ein, auf den Menschen aber wohl. Die **let. Dos.** pro kg Kaninchen beträgt nach Dreser 11,5 mg

CO, woraus sich für einen Menschen von 70 kg, falls dessen Empfindlichkeit für das Gas gleich gross sein sollte, 0,8 g CO als tödlich berechnet. Es ist also viel ungiftiger als Blausäure, wenn wir von den Nachkrankheiten absehen. Das CO ist vollständig ungeeignet, die dem Blute zukommenden respiratorischen Aufgaben zu erfüllen, denn es giebt an die Gewebe gar keinen Sauerstoff ab. Insofern ist die CO-Verg. einer Erstickung gleichwertig und der CNH-Verg. auffallend ähnlich, nur dass bei der CO-Verg. der O_2 in Wirklichkeit entzogen ist, während durch die CNH nur das denselben übertragbar machende oder aktivierende Enzym unwirksam gemacht ist. Der Beweis, dass bei CO thatsächlich die Oxydationen im Körper nicht bis zu Ende vor sich gehen, ist leicht zu führen. Oxybuttersaures Natron wird vom normalen Tier zu CO_2 verbrannt, vom CO-Tier nur zu Diacetsäure und Aceton. Fleischmilchsäure und Gärungsmilchsäure, welche bei normalen Verhältnissen im Organismus zwar gebildet, aber auch wieder zerstört werden, treten bei CO-Verg. nach Hoppe-Seyler & Araki im Harn auf. Im Blute häufen sie sich so stark an, dass die Alkalescenz und der CO_2-Gehalt des Blutes sehr stark sinkt (Saiki & Wakayama). Der Eiweisszerfall ist wie bei der Erstickung vermehrt (Fränkel); so erklärt sich auch das Auftreten von Glukosurie bei mit Fleisch gefütterten Hunden (Hasse, Senff, Straub, Rosenstein) und beim Menschen. Die Farbe des CO-Blutes ermangelt der gelben Komponente, welche das O_2-Blut besonders in Schaumblasen am Sonnenlicht besitzt. Die Farbe des CO-Blutes ist eine violette bis kirschrote; der Schaum erscheint geradezu violett. Vergleicht man das Absorptionsspektrum des CO-Blutes im sichtbaren Teile mit anderen Spektren, so findet man, dass bei gleicher Konzentration der Lösung und gleicher Dicke der untersuchten Schicht das CO-Spektrum Aehnlichkeit hat mit dem Spektrum des O_2Hb und entfernt auch mit dem des Hämochromogens. Bei allen drei Substanzen handelt es sich um eine zweistreifige Absorption zwischen D und E. Nichtsdestoweniger sind die drei Spektren nicht identisch, sondern das CO-Spektrum ist von D ein wenig nach rechts (vergl. Fig. 113) und das Hämochromogenspektrum noch mehr nach rechts verschoben, so dass die E-Linie sogar davon überschritten wird. Ferner liegen beim COHb-Spektrum die Streifen einander etwas näher als beim O_2Hb-Spektrum. Man ist daher im stande, namentlich wenn man vor demselben Spektralapparat beide Spektren gleichzeitig übereinander einstellt, dieselben gut zu unterscheiden. Dazu kommt, was unten nochmals besprochen werden wird, dass bei Zusatz reduzierender Mittel das normale Blut sein zweistreifiges Spektrum verliert, das CO-Blut, falls mehr als ein Viertel (genauer 27 %) seines Farbstoffes mit CO gesättigt ist, aber nicht. Das Absorptionsspektrum des CO-Blutes im Ultraviolett ist ebenfalls charakteristisch uud kann zur Unterscheidung von O_2Hb mit benutzt werden. Ueber das vom gewöhnlichen Hämochromogen verschiedene CO-Hämochromogen wird noch beim Nachw. gesprochen werden; ebenso über CO-Methämoglobin. Dass man beide Blutarten auch ohne Spektralapparat auf rein chemischem Wege scharf unterscheiden kann, wird unten beim Nachw. erörtert werden. Einige Autoren, von denen ich Heinecke und Scheiding nennen will, erblickten das Wesen der Einwirkung

des CO aufs Blut in einer sogen. Fermentintoxikation, welche unter massenhaftem Zerfall von Blutkörperchen und multiplen Gerinnungen töte. Diese Ansicht ist unrichtig. Da das mit CO, wenn nicht ganz, so doch teilweis gesättigte Blut an die Gewebe nicht mehr genügend Sauerstoff abgeben kann, so werden die Gewebe, falls die Verg. nicht zu rasch letal endet, indirekt geradeso leiden und schliesslich degenerieren wie bei protrahierter Erstickung. Feinkörnige Bestäubung und sogen. fettige Entartung der besonders sauerstoffbedürftigen Organe und multiple Gefässzerreissungen werden uns daher nicht befremden können.

Wir kommen jetzt zu der schon oben gestreiften Frage der direkten Einwirkung des CO auf die Gewebe. Diejenigen, welche eine solche Einwirkung leugnen, pflegen als Beweis Versuche an Hb-freien Kaltblütern anzuführen, die bei kurzdauernder Zufuhr mässiger CO-Mengen scheinbar normal bleiben. Indessen ist dieser Beweis nichts wert, denn bei längerer Versuchsdauer scheinen diese Tiere doch zu erkranken; ferner ist ihr Stoffwechsel ein so ausserordentlich träger, dass sie als

Fig. 113.



Absorptionsspektrum 1%iger Blutlösung vor und nach dem Durchleiten von CO-Gas.

beweisendes Objekt hier gar nicht in Betracht gezogen werden können. Viel wichtiger sind Versuche, welche nach Langendorff am überlebenden Warmblüterherzen angestellt wurden. Schon Kronecker hatte gefunden, dass das Froschherz bei Speisung mit gesättigtem CO-Blut lange Zeit kräftig schlägt. Langendorff bestätigt diese Angabe. Wurde jedoch das Blut auf 30—32 % erwärmt, so wirkte es nicht mehr indifferent. Das Warmblüterherz vermochte bei Speisung mit CO-reichem Blute lange und kräftig zu schlagen, bei Speisung mit Blut, welches mit CO gesättigt war, stand es jedoch bald still. Ob auf die Dauer das mit CO nicht gesättigte Blut anders wirkt als normales, hat Langendorff bis jetzt noch nicht entschieden; nach den in meinem Institute gemachten Versuchen trat eine Differenz zu Ungunsten des CO-haltigen Blutes recht bald ein. Dass eine direkte Einwirkung des CO auf das Nervensystem statt hat, zeigt sich beim Einatmen eines Gemisches von Sauerstoff mit mindestens 20 % CO sehr deutlich, denn es treten schon in der ersten Minute fulminante Erscheinungen, wie heftige Krämpfe oder totale Paralyse der Glieder, ein, während das Blut anfangs noch keineswegs die zur Erklärung

solcher Erscheinung nötige Sättigung mit dem Gifte erreicht hat. Weiter hat Geppert durch besondere Versuche entschieden, dass bei einfacher Erstickung die Tiere auf die O_2-Entziehung mit Zunahme der Anzahl resp. Tiefe der Respirationen reagieren, bei einer durch CO-Zufuhr bewirkten gleich schnell vor sich gehenden und ganz entsprechend grossen O_2-Entziehung aber nicht im stande sind, ihre respiratorische Kapazität zu verstärken. Geppert schliesst aus diesen Versuchen mit Recht, dass das CO eine primäre spezifisch schädigende Einwirkung auf die Nervencentra haben muss. Ich bin geneigt, noch einen Schritt weiter zu gehen und wenigstens für den Menschen zu behaupten, dass das CO nicht nur die Ganglienzellen des Gehirns, sondern auch periphere Nerven, sowie das Protoplasma der verschiedensten anderen Gewebe, wie das der Muskeln und Drüsen, schädigt, und dass es dadurch in denselben zu einer so rasch sich entwickelnden und so hochgradigen Degeneration Anlass giebt, wie sie durch einfache langsame Erstickung gar nicht zu erklären ist. Ja selbst echte Gangrän kann vorkommen. Wir werden bei den Symptomen, den Nachkrankheiten, der chron. Verg. und dem Sektionsbefund darauf zurückkommen.

Was endlich das Verhalten von Pflanzen unter der Einwirkung von CO anlangt, so fand Marcacci, dass Weizenkörner in einer reinen CO-Atmosphäre zwar nicht keimen aber auch nicht absterben, sondern nach dem Herausnehmen sehr kräftige Keimlinge entwickeln.

a) Akute Vergiftung.

Sympt. An Tieren liegen zahlreiche Beobachtungen über die nach Atmung von chemisch reinem, nur mit O_2 oder Luft verdünntem CO auftretenden Erscheinungen vor. Dabei wurde hinsichtlich des Blutdruckes ein anfängliches beträchtliches Steigen beobachtet, welches auf Reizung des vasomotorischen Centrums beruht. Dann kommt es zu einer Lähmung dieses Centrums und dadurch zu Absinken des Druckes und Erweiterung der Gefässe. Für die Praxis des Arztes ist das erste Stadium von Wichtigkeit, da es leicht zu Apoplexien Anlass giebt. Aber auch das letzte Stadium ist insofern von Interesse, als man bei Patienten nicht selten nach CO-Verg. Erweiterung einzelner fleckenartiger Gefässgebiete der Haut zu sehen bekommt. Dieselben finden sich namentlich an der Vorderseite des Körpers und würden für Totenflecke gehalten werden können, wenn sie sich an den abhängigen Körperteilen fänden und erst postmortal aufträten. Sie sind aber selbst bei Patienten, welche überhaupt nicht starben, beobachtet worden. In der Farbe unterscheiden sie sich von den violettroten Totenflecken durch ein auffallend hellrotes Aussehen. Die ihnen zu Grunde liegende Gefässlähmung geht nur langsam vorüber. — Dem Stadium der Blutdrucksteigerung entspricht eine starke Pulsverlangsamung, welche als hämmerndes Herzklopfen empfunden wird. Später wird der Puls frequent, aber klein. Die Verlangsamung entspricht einer Vagusreizung, die Beschleunigung einer Vaguslähmung. — Von seiten der Atmung ist bei Tieren starke Reizung des Respirationscentrums nachweisbar, welche sich bei Menschen und Tieren in sehr angestrengter und tiefer Atmung kund giebt. Sobald die Reizung des Atemcentrums in Lähmung umschlägt, ist natürlich ein baldiges gänz-

liches Aufhören der Respirationsbewegungen die Folge. Merkwürdigerweise hält aber das Reizungsstadium lange an. — Von seiten der Motilität sehen wir bei Tieren, denen reines CO verdünnt zugeführt wird, die heftigsten central bedingten Konvulsionen, welchen später eine Lähmung der Extremitäten folgt.

Beim Menschen sind Krämpfe tonischer und klonischer Art bei Leuchtgas- und Kohlendunstverg. zwar auch beobachtet, aber sie treten doch nicht so typisch und so anhaltend auf wie beim Tier nach reiner CO-Atmung; wohl aber sind beim Menschen Lähmungserscheinungen der verschiedensten Art nichts Seltenes. Entweder sind alle Glieder nur schwach und matt oder paretisch, ja zeitweise paralytisch; oder nur die unteren Extremitäten versagen den Dienst auf mehrere Tage; oder nur einzelne Muskeln oder Muskelgruppen reagieren auf den Willensimpuls nicht mehr und degenerieren später. Wir kommen bei den Nachkrankheiten darauf zurück. — Analog der Motilität kann auch die Sensibilität durch CO fast aufgehoben sein und für längere Zeit nach der Verg. aufgehoben bleiben. Von seiten des Allgemeinbefindens sind beim Menschen Kopfweh, Hämmern in den Schläfen, Ohrensausen, Schwindel, Uebelkeit, Erbrechen als Initialerscheinungen der Kohlendunst- und Leuchtgasverg. sehr typisch. Wie die Verg. sich bei Atmung von chemisch reinem CO gestaltet, wissen wir von einigen Chemikern, und mir scheinen gerade diese Beobachtungen besonders wertvoll. Ein Assistent des Chemikers Higgin zu Dublin wurde nach nur 2—3maligem Einatmen von CO von Zittern, Schwindel, Anästhesie sowie später von Schwäche und von mehrere Stunden anhaltenden Kopfschmerzen ergriffen. Bei einem anderen Gehilfen Higgins, der vorher seine Lungen durch tiefes Ausatmen möglichst entleert hatte, stellte sich nach 3—4maligem Einatmen plötzlich allgemeine Lähmung und völlige Anästhesie ein. Er fiel rücklings zu Boden und blieb 1/2 Stunde wie leblos liegen; der Puls war kaum fühlbar. Durch Einblasen von Sauerstoffgas wurde er wieder zum Leben gebracht; doch traten jetzt konvulsive Bewegungen, Stupor, Kopfschmerz und schneller, unregelmässiger Puls ein. Nachdem er endlich das Bewusstsein wiedererlangt hatte, bekam er noch Anfälle von Schwindel, Uebelkeit, Frost, Hitze, Schläfrigkeit. Der Chemiker Chenot fiel nach einer einzigen Einatmung von CO wie vom Blitz getroffen rückwärts zu Boden. Die Augen waren verdreht und die Extremitäten zusammengezogen. Nach 15 Min. kehrte das Bewusstsein zurück. Patient klagte über Kälte und Hitze; Schweiss bedeckte den ganzen Körper. Mir scheinen diese Fälle den Beweis zu liefern, dass die CO-Verg. eben nicht lediglich eine Sauerstoffentziehung ist, sondern dass das Gift direkte Wirkungen auf das Nervensystem ausübt. Freilich kommen dieselben oft erst später zur Wahrnehmung des Arztes und werden von mir z. T. erst bei den Nachkrankheiten besprochen werden. Seit Eulenberg ist man gewöhnt, bei den gewöhnlichen Fällen von CO-Verg. vier Stadien zu unterscheiden, die man als Stadium der Betäubung, der Konvulsionen, der Asphyxie und der Erholung bezeichnet. Im Stadium der Betäubung treten die schon oben genannten Initialerscheinungen auf. Zu diesen gesellt sich Rötung des Gesichtes, rauschartige Benommenheit, starker Schwindel bis zum Umfallen, ja Ohnmacht. Das Stadium der Konvulsionen braucht

keineswegs immer einzutreten. Die Krämpfe sind meist klonisch; in einem von Becker beschriebenen Falle dauerten sie stundenlang. Bei Einatmung reichlicher Mengen von Kohlendunst können gleich zu Anfang Konvulsionen auftreten. An den Krämpfen können die Gesichtsmuskeln beteiligt sein. Das Stadium der Asphyxie folgt für gewöhnlich auf das Krampfstadium; nur bei Einatmung von sehr konzentriertem CO kann es gleich als erstes Stadium auftreten. Mit der Asphyxie sind Störungen der Sensibilität und Motilität verbunden, die bald in völlige, von unten aufsteigende Lähmung des Rückenmarkes übergehen. Anästhesie soll nach Eulenberg für dieses Stadium charakteristisch sein, und zwar für Tiere und Menschen. Die Hautanästhesie kann beim Menschen stunden-, ja tagelang anhalten. Unwillkürlicher Abgang von Harn, Samen und Kot ist eine fast regelmässige Komplikation schwerer Fälle. Stets sind solche Patienten völlig bewusstlos. In einem Strassburger Falle dauerte die Bewusstlosigkeit 40 Stunden. Die Temperatur ist im asphyktischen Stadium stets erniedrigt, die Herzthätigkeit schwach und langsam, ja aussetzend, während sie in früheren Stadien stürmisch war. Bei der Minenkrankheit unterscheiden Rigal & Rizot drei Formen der Vergiftung, leichte, mittlere und schwere. Bei letzterer können ausser Konvulsionen auch Ausbrüche von Jähzorn vorkommen. Die Pupillen sind, falls Bewusstlosigkeit besteht, bei Minenkrankheit weit und reaktionslos; bei Kohlendunst- und Leuchtgasverg. sind sie nicht immer erweitert. Der Augenhintergrund zeigt bei jeder Form der CO-Verg. meist Gefässerweiterung.

Der **Verl.** ist nach der Konzentration und der Dauer der Giftatmung sehr verschieden. In leichten Fällen bleibt es bei Kopfschmerz und Schwindel; in anderen werden die Kranken nachts durch Nausea erweckt, wollen sich ins Freie oder ans Fenster schleppen, brechen aber unterwegs zusammen; die Vollständigkeit der Empfindungslosigkeit zeigen die nicht selten dabei vorkommenden tiefen Brandwunden durch Hinstürzen auf das Kohlenbecken oder an den heissen Ofen. Das Bewusstsein scheint bald plötzlich zu erlöschen, bald immer mehr zunehmender Schlafsucht zu erliegen. Die Aehnlichkeit mit Trunkenheit ist oft täuschend. — Auch bei den schwersten Formen kann noch Genesung eintreten. Man hat je nach dem Konzentrationsgrade des Gases in der Luft Kranke gerettet nach 12—40stündigem Aufenthalt in der vergifteten Atmosphäre; andere sind schon nach 1—4 Stunden nicht mehr zum Leben zu bringen. Die meisten haben beim Erwachen keine Erinnerung; andere behaupten sehr gelitten zu haben. Gerichtlich-medizinisch ist von grosser Wichtigkeit, dass wie bei Minengasatmung, so auch nach Kohlendunst- und Leuchtgasverg. beim Erwachen eine zum Jähzorn disponierende psychische Erregbarkeit auftreten und strafbare Handlungen veranlassen kann. Berühmt ist in dieser Beziehung die 1899 vorgekommene Verg. des österreichischen Bahnwächters Franz Maier, der in diesem Zustande seine zärtlich geliebte Frau mit dem Rasiermesser umbrachte und deren Schwester schwer verwundete.

Diagn. Findet man in einem fest geschlossenen Raume komatöse Menschen mit nicht verengten Pupillen und abnorm niedriger Temperatur, welche nicht nach Alkohol riechen, stark schnarchen und hochrote Gesichter haben, so ist der Verdacht einer CO-Verg. berechtigt. Hat man einen Spektralapparat in der Nähe, so entnimmt man rasch ein

Tröpfchen Blut, füllt es in eine Lymphkapillare oder in ein dünnes Glasröhrchen, spektroskopiert und prüft, ob es beim Stehen in der Wärme reduziert wird. Hat man keinen solchen Apparat zur Hand, so katheterisiert man. Der Harn des mit CO vergifteten Menschen enthält nach Litten in 70 % aller bisherigen Fälle und nach Jaksch fast immer eine reduzierende Substanz. In 20 % der Fälle besteht gleichzeitig Albuminurie. — Dass die oben erwähnten roten Flecken zur Diagnose mit verwandt werden können, ist selbstverständlich. Bei gerichtlichen Fällen ist es unter Umständen von Wichtigkeit, an der Leiche differentiell zu entscheiden, ob Kohlendunst- oder Gasverg. vorliegt. Kratter weist darauf hin, dass bei Kohlendunstverg. das Blut des Herzens und des Körperinnern meist schwarz gefunden wird, während die Leichenflecke rot sind; bei Koksverg., Leuchtgasverg. und namentlich bei Wassergasverg. ist aber auch das Blut im Körperinnern hellrot. Dass Russanflug an und in der Nase für Kohlendunst spricht, ist selbstverständlich.

b) Nachkrankheiten.

Während beim Hund, dem man reines CO zuführt, die Verg. auch ganz akut endet, so dass er nach dem Erwachen aus der CO-Narkose aufspringt und scheinbar gesund davonläuft, ist beim Menschen, der CO in Form von Leuchtgas, Kohlendunst oder Minengasen geatmet hat, das Ausklingen der Verg. wie das einer Narkose stets ein allmähliches. Selbst in leichten Fällen halten Kopfschmerz, allgemeine Schwäche und Anästhesie noch einige Zeit an; auch Nausea, Schläfrigkeit, Depression kann sich noch tagelang störend bemerkbar machen. In schweren Fällen kann zunächst noch viele Stunden, nachdem der letzte Rest CO aus dem Blute bereits abgegeben ist, Benommenheit andauern. Weicht dann endlich auch diese, so können die verschiedensten zum Teil ganz unheilbaren Nachkrankheiten sich anschliessen, über die z. B. Becker und Schwerin zusammenhängend berichtet haben. Dieselben können zu stande kommen

1. durch primäre Sauerstoffentziehungsgangrän: dahin gehört das sofortige Auftreten von Brandblasen und rapid sich entwickelnder Decubitus;

2. durch primäre Gefässrupturen im Stadium der excessiven Blutdruckssteigerung: dahin gehören viele Fälle von Lungenblutung, Hirnblutung mit Hemiplegie, Blutaustritte in die beliebigsten Organe; viel seltener sind Thrombosen, wie z. B. der Art. Fossae Sylvii;

3. durch Persistieren der Gefässerweiterung, welche im Stadium der Lähmung des vasomotorischen Centrums in so hohem Grade gerade bei der CO-Verg. vorhanden ist: hierher gehören Störungen, welche von denen nach Erfrieren der Haut kaum unterschieden werden können und sich als rote Nase, rosenartige Flecke auf Brust und Bauch etc. beschrieben finden. Auch Herpes ist nichts Seltenes;

4. durch die mit der CO-Verg. verbundenen allmählichen schweren Ernährungsstörungen der Gefässwandungen und namentlich der Ganglienzellen des Nervensystems: hierher gehören sekundäre Gefässrupturen, Idiotismus, Blödsinn, Encephalomalacie, Lähmungen, Störungen von seiten der Sinnesorgane (Taubheit, Blindheit, Hemianopsie), Aphasie, Amnesie, Polyneuritis,

Tetanie, Trophoneurosen, multiple Sklerose, aufsteigende Paralyse, Chorea, hysterische Stummheit; ja selbst Osteomyelitis ist von Ziehe beobachtet worden. Genug, das Bild der Nachkrankheiten nach CO-Verg. kann so bunt sein, dass man bald an eine Gehirn-, bald an eine Rückenmarks-, Lungen-, Nieren-, Leber-, Haut- oder Infektionskrankheit erinnert wird. Eine Diagnose auf vorausgegangene CO-Verg. lässt sich in solchen höchstens mit Hilfe der Anamnese noch stellen.

c) Die chronische CO-Vergiftung.

Von Molliet, v. Borzyskowski und Driessen ist experimentell und von Musso und anderen klinisch die Frage der chron. CO-Verg. studiert worden. Die Krankheit befällt Büglerinnen, welche Kohlenplätten dauernd benutzen, Köchinnen, Heizer, Insassen von Wohnungen mit mangelhaften Heizungs- oder Beleuchtungsanlagen und Stammgäste rauchiger Kneipen. Die Diagnose ist sehr schwer zu stellen, weil der Blutbefund meist im Stich lässt. Kopfschmerz, Uebelkeit, Brechneigung, belegte Zunge, Gedächtnisschwäche, namentlich aber hochgradige und dauernde Anämie ohne Chlorose und ohne Blutungen sind die gewöhnlichsten Erscheinungen. Zwar fand Driessen, dass die Blutkörperchen von Hunden selbst bei wiederholter Beladung mit CO direkt nicht zu Grunde gehen, sondern immer wieder nach einiger Zeit normales Hb enthalten. Aber die an allen Patienten mit chron. CO-Verg. stets merkbare Blutkörperchenabnahme spricht gegen ihn und zwingt zu der Annahme, dass sich die Blutkörperchen zwar nicht direkt sofort im Blute, wohl aber indirekt allmählich in der Leber auflösen. v. Borzyskowski sah ferner an Hunden bei chron. Verg. das Epithel der gewundenen Kanälchen der Niere degenerieren, und diese Nephritis allein schon würde zu Marasmus und sekundärer Anämie führen müssen. Derselbe Autor sah auch Muskeldegeneration in verschiedenen Körperteilen auftreten. Fränkel zeigte, wie oben erwähnt wurde, dass schon die einmalige kurzdauernde CO-Verg. enorme Steigerung des Eiweisszerfalles analog der bei der Phosphorvergiftung veranlasst; es ist selbstverständlich, dass bei chron. Einatmung von CO durch diesen abnormen Eiweisszerfall alle Organe geschädigt und speziell das am schwersten betroffene Blut in seiner Neubildung dadurch gehindert, in seinem Untergang aber unterstützt wird. Dass Gehirn und Rückenmark unter chron. CO-Einfluss besonders schwer leidet, ist selbstverständlich.

Nachdem bereits 1876 Moreau in einer eigenen Schrift die intellektuellen Störungen infolge langsamer Vergiftung durch Kohlenoxyd besprochen hatte, teilte Musso 1885 fünf ähnliche Fälle mit. Die Patienten des letzteren waren sämtlich denselben ätiologischen Schädlichkeiten ausgesetzt, nämlich täglichem mehrstündigem Aufenthalt in heisser, unreiner Luft, der entschieden Kohlenoxyd beigemengt war. Die ersten Zeichen der beginnenden Erkrankung waren Kopfweh (meist an der Stirn und den Schläfen), Parästhesieen im Bereich des Trigeminus, fliegende Hitze; einige Wochen später folgten andere Störungen, Ameisenkriechen etc. in den Beinen, Präkordialangst, Herzklopfen, Schwindel, Schlaflosigkeit, geistige Trägheit, Gefühl allgemeiner

Schwäche. Noch später traten Symptome progressiver Schwäche der psychischen Funktionen auf, ferner Muskelschwäche und Inkoordination der Bewegungen (auch beim Sprechen), sowie manchmal epileptiforme und apoplektiforme Anfälle. In diesem Zustande wird leicht fälschlich die Diagnose auf progressive Paralyse gestellt, zumal auch die Pupillenreaktion träge, manchmal sogar aufgehoben ist. Die Sehnenreflexe der Mussoschen Patienten waren sehr geschwächt, manchmal fast ganz geschwunden, die Hautmuskelreflexe immer erhalten. Ein Symptom, das bei allen diesen Kranken immer vorhanden war, ist, abgesehen von Anämie, allgemeine schlechte Ernährung. Von den fünf Pat. von Musso genasen zwei, der eine nach fünf, der andere nach neun Monaten, die anderen drei verblödeten nach Schwinden der Reizungssymptome allmählich und starben schliesslich unter dem Bilde der typischen Dementia paralytica. — Drei weitere Fälle von chron. CO-Verg., die unter dem Bilde einer perniciösen Anämie verliefen, hat Koren mitgeteilt. Es handelte sich um drei Geschwister von zwölf, acht und vier Jahren, die kurz nacheinander erkrankten. Die Sympt. bestanden in leichter Gelbsucht, Erbrechen, bleicher Haut, blasenden Herzgeräuschen, besonders an der Basis, Undulieren der Halsvenen, Atemnot, Kopfschmerz, Milzvergrösserung, Nisus mingendi und Peptonurie. Am neunten Tage starb das zuerst erkrankte achtjährige Kind bei vollem Bewusstsein. Bei den beiden anderen Kindern wurde bedeutende Abnahme der Blutkörperchenanzahl (auf 1,7 resp. 1,0 Millionen pro Kubikmillimeter) und des Hämoglobins konstatiert; jedoch erholten sich beide rasch wieder. Auch ein 18jähriger Bruder sowie der Vater erkrankten leicht. Die Luft der Zimmer ergab infolge fehlerhafter Ofeneinrichtung bei allen Analysen 0,4—0,5 % CO. — Fälle bei Plätterinnen, welche Kohlenplätten benutzen, beschrieb Sachs. Einige Fälle von Reinhold, bei denen es zu einer Hyperglobulie gekommen sein soll, bedürfen der Bestätigung. Dass bei Heizern, namentlich solchen von Dampfschiffen, die chron. CO-Verg. öfter vorkommt, als man bis jetzt ahnt, erscheint kaum zweifelhaft. Hirt will dieselbe namentlich bei Fabrikarbeitern, welche in einer CO-Atmosphäre arbeiten mussten, angetroffen haben.

Sekt. Als pathognomonisch für akute CO-Verg. ist die oben erwähnte hellkirschrote Farbe des gerinnselarmen, oft dünnflüssigen Blutes und eine davon bedingte auffallend rosen- bis zinnoberrote, an Schminke erinnernde Farbe der Weichteile zu bezeichnen, die bei Leuchtgas- und Wassergasverg. auch an inneren Organen (Schleimhäute, Lunge, Leber, Muskeln) hervortritt, und bei Kohlendunst mindestens auf der äusseren Haut, bald in begrenzten Flecken, bald in diffuser Verbreitung, sich zeigt. Die Färbung der eigentlichen Leichenflecke ist ebenfalls hochrot. Zu einer Zeit, wo die Leiche wegen eingetretener Fäulnis am Bauche schon grün verfärbt ist, können die Leichenflecke noch karmoisinfarben sein. Weiter wird von Siebenhaar auffallende Ruhe in der Körperhaltung und im Gesichtsausdruck, von anderen langes Warmbleiben des Leichnams (10 bis 40 Stunden), langsames Fortschreiten der Verwesung als für CO-Leichen charakteristisch angeführt; doch sind die letztgenannten Befunde nicht konstant. Erbrochenes im Munde, Schaum vor der Nase,

ferner Harn, Sperma und Kot im Hemd sind nicht selten zu finden. Was die langsame Verwesung anlangt, ist zuzugeben, dass das Kohlenoxydblut, in zugeschmolzenen Röhren aufgehoben, sich beliebig viele Jahre hält, und dass es in einem besonders günstigen Falle gelungen ist, das CO noch 18 Monate nach dem Tode in der Leiche nachzuweisen. Dies beweist aber gar nichts für die Konservierung der übrigen Leichen. Die hellrote Farbe gewährt den Muskeln ein frisches Aussehen. Die arteriellen Gefässe aller Organe sind auffallend weit, oft geschlängelt, prall gefüllt. Die Blutkörperchen sind noch nach dem Tode gut zu erkennen. Erweichungsherde im Gehirn, welche zuerst Simon beschrieben hat, sind nach CO-Verg. recht häufig; aber es kommen auch noch Gehirnbefunde ganz anderer Art vor, so z. B. Ekchymosen in die Hirnhäute, Kapillarapoplexien in die Hirnsubstanz und eigenartige Degenerationen der Ganglien- und Fasersysteme. So fand A. Cramer bei einer alten Frau, die nach CO-Verg. vier Tage bewusstlos war, dann erwachte, aber blödsinnig geworden war und nach 23 Tagen starb, in der Hirnrinde diffus verbreiteten Faserschwund, Vakuolenbildung in den Ganglienzellen, hyaline Entartung der Gefässe der Stammganglien, des Pons und der Medulla oblongata sowie eine diffuse Wucherung der Glia. Hedvén fand bei einem 1½ Monate nach einer schweren CO-Verg. gestorbenen Patienten zahlreiche kleine Hämorrhagien in den weichen Hirnhäuten und namentlich im Rückenmark und seinen Häuten. An einigen Stellen hatten sich aus diesen Blutungen grössere Erweichungsherde entwickelt. Weiter bestanden Thromben in den kleinen Gefässen des linken Sehhügels. Die Endothelien der kleinen Gefässe des Centralnervensystems waren fettig entartet; in den grossen motorischen Ganglienzellen des Rückenmarkes bestanden chromatolytische und atrophische Veränderungen. Die Pia des Gehirns war teilweise verdickt. Endlich fanden sich degenerative Veränderungen der Nervenfasern sowohl des centralen als des peripheren Nervensystems. — An den Extremitäten und dem Rumpf findet man gelegentlich Pemphigusblasen sowie schwersten Decubitus bis auf die Knochen. Auch Gangrän der Halsmuskeln ist beobachtet worden. Ob die von Ziemssen, Cramer und anderen beobachteten diphtheritischen Exsudate auf der Schleimhaut des Gaumens, Kehlkopfes, des Kolons und des Rectums für CO charakteristisch sind, bleibt abzuwarten. — Blutaustritte in die verschiedensten Organe können vorkommen. — Die bemerkenswertesten Befunde der Brusthöhle sind nach Engels die folgenden: Die Schleimhäute der Epiglottis, der Cartilago arytenoidea, der Morgagnischen Tasche und der Trachea zeigen rosarote Injektion, die sich bis in die feinsten Bronchien fortsetzen kann. Die Luftröhre ist meist angefüllt mit kleinblasigem, rötlich gefärbtem Schaume. Russiger Anflug der Schleimhäute der Nase, des Rachens und des Kehlkopfes kommt nur bei Tod durch Kohlendunst (Rauch) vor. Die Farbe der Lungen ist nicht charakteristisch rot oder nur an einzelnen Stellen. Oft besteht Schluckpneumonie oder akutes Oedem. Unter den Pleuren häufig Petechien. In den Brustfellsäcken und im Herzbeutel kann blutigseröse Flüssigkeit sich finden. Herz rechts stärker gefüllt als links; Herzfleisch stellenweise rosarot. Schilddrüse und Thymus können hellrot gefärbt sein. — In der Bauch-

höhle zeigt der Magendarmtraktus meist starke kapillare Injektionen, welche im Magen baumartig sein und sich auf die Speiseröhre fortsetzen können. Die Leber zeigt schon oberflächlich eine hellrote Farbe. Beim Einschneiden entleert sich flüssiges rotes Blut. Nieren, Milz und Pankreas bieten ähnliche Erscheinungen dar. Entartungserscheinungen können in allen Organen, in erster Linie in den parenchymatösen vorhanden sein. Die Nieren sind meist gross, glatt, braunrot bis hellrot. Mikroskopisch findet sich häufig mässige Trübung der Epithelien, bei spätem Tod auch interstitielle Kernwucherung. Die Mesenterialgefässe und die grösseren Venen sind prall gefüllt und können vereinzelt Thromben enthalten. Das Peritoneum zeigt meist recht deutlich hellrote Farbe. Petechien sind namentlich am Zwerchfell häufig. — Bei Leichen, welche post mortem in CO-Atmosphäre kamen, dringt das Gift langsam, aber schichtweise von aussen her ein, so dass man oft genau sagen kann, bis zu welcher Tiefe das Kohlenoxyd, d. h. die hellrote Verfärbung, vorgeschritten ist.

Ther. Zunächst ist der Kranke aus der vergifteten Atmosphäre zu entfernen und in frische Luft zu bringen, den Kopf in nur wenig erhöhter Lage; darauf folgt künstliche Respiration in Form von Einblasungen von Sauerstoff unter Druck in die Lungen. Wir sahen ja oben (S. 869), dass bei Tieren, welche unter doppeltem Atmosphärendruck Sauerstoff atmeten, CO unwirksam blieb. Diese Einblasungen muss man im Notfall stundenlang (auch in den Anus) fortsetzen, denn der Mensch stirbt, wie hier nochmals betont werden soll, bei CO-Verg. nicht sowohl an Erstickung als an Lähmung des Atemcentrums. Der ersten Indikation entspricht der Sauerstoff, der zweiten aber die stundenlange künstliche Atmung bezw. Einblasung des Sauerstoffs mit rhythmischer Entleerung der Exspirationsluft. Bei abnorm niedriger Körpertemperatur ist Pat. in ein vorgewärmtes Bett zu bringen. Von den Belebungsmitteln sind besonders zu nennen kalte Begiessungen des Kopfes, Frottieren (an den unteren Teilen anzufangen), Senfteige, Elektrizität, besonders in Form der Faradisation der Phrenici, ferner Riechen an Ammoniak. Von eigentlichen Antidotis haben sich nach Fr. Lüssem zwar Wasserstoffsuperoxyd und Ozon als unbrauchbar, nach anderen als brauchbar erwiesen, um das CO zu CO_2 zu oxydieren; wohl aber kann man ohne Frage das H_2O_2 zur Austreibung des CO und zur Sättigung des Plasmas mit O_2 nach Bider, Spica & Menegazzi benutzen. In den letzten Jahrzehnten ist die von Kühne schon 1864 vorgeschlagene Transfusion häufig vorgenommen worden. Da das Blut erheblich in seiner Alkalescenz gesunken ist und schon dadurch Benommenheit machen muss, hat man noch häufiger als die Transfusion mit Blut neuerdings mit Recht die alkalische Kochsalzinfusion verwandt. Sie wurde von Jersey eingeführt; darauf hat Bull sie zweimal, Wilkie zweimal, Schreiber einmal, Gordon dreimal und nachher viele andere Autoren mit Erfolg verwandt. Die Beurteilung der Bluttransfusion ist von jeher eine verschiedenartige gewesen. Gleichzeitig wurde sie in den Berliner Kliniken von v. Leyden empfohlen und von v. Bergmann gänzlich verworfen. Es versteht sich von selbst,

dass sie hinter der Einblasung von reinem Sauerstoff unter Druck an Nutzen zurücksteht, sowie dass sie überhaupt nur für die allerersten Stunden in Betracht kommt. Von Excitantien kommt, so lange der Patient noch nicht schlucken kann, namentlich Kampferöl subkutan, später schwarzer Kaffee in Betracht. Das von Maximowitsch empfohlene Amylnitrit ist nach meiner Meinung kontraindiziert; Ergotininjektionen führen häufig zu Abszessen. Chlorbaryuminjektionen sind harmloser und verengen mit Sicherheit die pathologisch erweiterten Gefässe.

Von sehr grosser Wichtigkeit ist die **Prophylaxe**, welche in gemässigten Klimaten das Wassergas und alle sonstigen geruchlosen CO-Gemische sowie die Ofenklappen zu verbieten, die Gasröhren und Gashähne zu überwachen hat und gefährliche Ofensysteme, wie Karbon-Natron-Oefen und ungeeignete Schnellbadeöfen nicht aufkommen lassen darf. Da wo zu Heizungszwecken leider doch noch geruchlose CO-haltige Gasgemische verwandt werden, soll einem Beschluss einer Schweizer Expertenkommission zufolge an der Hauptleitung einer der längst bekannten einfachen Kontrollapparate angebracht werden, welche jederzeit eine Undichtigkeit des Röhrensystems resp. einen unvollkommen geschlossenen Hahn zu diagnostizieren erlauben. Weiter muss nach derselben Kommission dafür gesorgt werden, dass die Verbrennungsprodukte der Gase, welche leicht noch unverbrauchtes CO enthalten, aus der zum Atmen bestimmten Luft von Fabriklokalen entfernt gehalten werden. Sehr wünschenswert ist es, alle solche Heizgase wenigstens mit einer ähnlichen penetrant riechenden Beimengung zu versehen, wie das Leuchtgas sie hat. In Lumpenkessel und Teerretorten sowie in andere Räume, in welchen unter Umständen durch einen chemischen Prozess CO entwickelt wird, darf ohne Schutzmaske mit beständiger Luftzufuhr von aussen kein Arbeiter eingelassen werden. Unventilierte, mit Zigarrendampf bis zur Undurchsichtigkeit angefüllte Kneipen, welche stets CO enthalten, soll man nicht aufsuchen. In Schlafräumen soll man entweder nicht heizen oder über Nacht ein Fenster offen lassen.

Progn. Falls Patient nicht zu lange in der CO-Atmosphäre gelegen hat und Sauerstoffeinblasungen gemacht werden können, ist sie quoad vitam jetzt meist günstig, quoad valetudinem aber stets zweifelhaft, da Nachkrankheiten häufiger sind, als man früher angenommen hat.

Nachw. Wir müssen voneinander gesondert den Nachw. des CO in der Luft und den im Blute besprechen, obwohl beide Methoden ineinander übergeführt werden können. Da bei einer Temperatur zwischen 150 und 200° CO auf Jodpentoxyd nach folgender Formel

$$\underset{\text{Jodpent-oxyd}}{J_2O_5} + \underset{\text{Kohlen-oxyd}}{5\,CO} = \underset{\text{freies Jod}}{J_2} + \underset{\text{Kohlen-säure}}{5\,CO_2}$$

zersetzend einwirkt, kann man auf jodometrischem Wege durch Titrieren mittels Thiosulfat sowie auf dem Wege der CO_2-Bestimmung mittels Barytwasser nach Kinnicut & Sanford indirekt den CO-Gehalt der Luft sehr genau bestimmen. Eine andere Methode, welche ebenfalls das CO der Luft zu CO_2 verbrennt und letztere bestimmt, hat Spitta schon früher angegeben. Ich verweise betreffs derselben auf das Original. Eine dritte Methode der CO-Bestimmung in der Luft leitet nach Ausschluss einiger unten noch zu nennender Gase die

Luft zunächst durch ammoniakalisches Kupferchlorür, welches das CO quantitativ absorbiert. Tropft man diese Lösung jetzt in eine hellrote Lösung von Palladiumchlorür, so findet durch das CO eine Schwärzung durch ausgeschiedenes Palladiummetall statt, welche nach folgender Formel erfolgt:

$$PdCl_2 + CO + H_2O = CO_2 + 2HCl + Pd.$$

Das CO für sich allein ohne Kupferchlorür wirkt auf Palladiumchlorürlösungen zwar auch schwärzend, aber viel träger und darum ist der Wert des sogen. Palladiumreagenzpapiers für CO ein beschränkter, selbst wenn man davon absieht, dass es auch durch Schwefelwasserstoff, Schwefelammon, Ozon, ja selbst von Sumpfgas, Aethylen und Wasserstoff geschwärzt wird. Ipsen, Kostin und Kratter verwerfen dieses Reagens gänzlich. Man kann jedoch mit obiger Methode noch recht kleine Mengen von CO für ein grosses Auditorium gut sichtbar nachweisen. Nach Dragendorff hat man, um CO in Luftgemengen quantitativ zu bestimmen, in über Hg abgesperrten gemessenen Quantitäten des betreffenden Luftgemenges zunächst den O_2 durch pyrogallussaures Kali zu entziehen und dann in geeigneter Weise Kupferchlorür einzuführen und die dadurch bedingte Volumabnahme zu berechnen. Aber es ist nach dem genannten Autor noch viel besser durch Verpuffen mit Knallgas das CO in CO_2 überzuführen und als solche zu bestimmen. Nach Gruber, Fodor etc. bestimmt man den CO-Gehalt eines Luftgemisches indirekt, indem man ein grosses, aber bekanntes Volumen derselben zum Zweck der CO-Absorption durch Blut leitet und das mit CO beladene Blut in einem Kolben stundenlang auf 90—95° erhitzt, dabei langsam einen Strom reiner Luft einbläst und diese Luft nachher durch eine Lösung von Palladiumchlorür leitet, wo die erwähnte Ausscheidung von Palladium langsam stattfindet. Dieser schwarze Niederschlag wird gewaschen, in Königswasser gelöst und mit Jodkalium titriert. — Endlich kann man sich zum Nachweis des CO in der Luft des physiologischen Experimentes bedienen, indem man einen Käfig mit verschiedenen Warmblütern (Mäusen, Tauben) in den betreffenden Raum setzt. Sterben diese sämtlichst und lassen beim Tode im Blute CO erkennen, so enthielt die Luft eben dieses Gas.

Was den qualitativen Nachweis des CO im Blute direkt anlangt, so giebt es jetzt ziemlich viele Methoden.

1. Die Methode des spektralen Nachweises, welche auf den eigenartigen Absorptionsstreifen des COHb und auf der Nichtreduzierbarkeit des COHb beruht, wurde schon S. 870 besprochen. Wir sahen auch bereits, dass sie für kleine Mengen nicht in Betracht kommt. Alle ferneren Methoden sind chemische.

2. Kocht man ein an CO sehr reiches Blut, so erhält man eine ziegelrote geronnene Masse; kocht man gewöhnliches Blut, so wird es braunschwarz (Hoppe-Seyler).

3. Während normales Blut mit 1—2 Volumina Aetznatronlösung von 1,3 spez. Gew., d. h. mit dem Liquor Natri caustici des Arzneibuches, geschüttelt schwärzlich wird und in dünnen Schichten auf Porzellan gestrichen dunkelgrünbraun erscheint, bleibt nach Hoppe-Seyler stark kohlenoxydhaltiges Blut rot und erscheint in dünnen Schichten mennig- bis zinnoberrot. Nach Eulenburg soll auch eine Mischung von Chlorkalcium und Liquor Natri caustici eine schön karminrote Färbung erzeugen, während sie normales Blut braun färbt. Jaederholm verwirft diese Modifikation, und ich stimme ihm bei.

4. 10 ccm einer 2%igen Lösung eines mit CO stark beladenen Blutes geben mit 0,2 ccm gelbem Schwefelammon und 0,2 ccm 30%iger Essigsäure nicht wie bei normalem Blute eine grüngraue Fällung, sondern eine hellrote (Katayama). Vom chemischen Standpunkt hat man diese Vorschrift wenig glücklich dahin vereinfachen wollen, dass man zu dünnem Schwefelwasserstoffwasser im Reagenzglas tropfenweis Blut zusetzt; falls viel CO anwesend ist, entstehe eine hellrote Mischung, sonst eine dunkelgrüne (Salkowski). Mittenzweig bestätigte Katayamas Angaben, während Kratter für die Modifikation von Salkowski eintritt.

5. Rubner hat konstatiert, dass man durch Zugabe von Bleiessig zu verdünntem oder unverdünntem Kohlenoxydblute und normalem Blute sehr charakteristische Unterschiede erhält, so dass er diese Reaktion empfiehlt. Am besten setzt man zu den Blutsorten in nicht zu engen Reagenzröhren das 4—5fache Volum von Bleiessig zu und schüttelt einige Zeit (1 Minute) kräftig durch. Schon nach dieser Einwirkung wird man einen Unterschied der Blutproben erkennen. Das Kohlenoxydblut hält sich schön rot, indes normales Blut bräunlich wird. Nach einigem

Warten werden die Differenzen immer grösser. Bleiessig ist basisches Bleiacetat; die Angabe von Wachholz, man solle saures Bleiacetat nehmen, ist irrig.

6. A. Welzel, ein Schüler von Kunkel, empfiehlt besonders folgende zwei Verfahren: a) 15 ccm des Blutes werden mit 15 ccm 20%iger Ferrocyankaliumlösung und 2 ccm 30%iger Essigsäure (1 Vol. Eisessig + 2 Vol. Wasser) sanft durchschüttelt, worauf das Blut zu einer allmählich fest werdenden Masse koaguliert. Normales Blut giebt ein schwarzbraunes Koagulum, Kohlenoxydblut ein hellrotes. b) Man verdünnt das Blut mit Wasser (1 Teil Blut, 4 Teile Wasser), setzt das dreifache Vol. 1%ige Tanninlösung hinzu und schüttelt um. Der Farbenunterschied zwischen normalem und Kohlenoxydblut nimmt beim Stehen zu; nach 24 Stunden ist das normale Blut grau, das kohlenoxydhaltige karmoisinrot. Noch nach 10 Monate langem Stehen sind diese Unterschiede bemerkbar. Nach Wachholz & Sieradzki führt man unter Anlehnung an eine Modifikation von Schulz diese Probe in folgender Weise aus. In zwei Fläschchen werden je 2 ccm des zu prüfenden CO-Blutes mit je 8 ccm reinem Wasser verdünnt, diese Lösungen mit je 20 Tropfen einer frisch gemachten 10%igen Ferricyankaliumlösung versetzt und das eine nach sofortigem Verkorken einmal geschüttelt und dann ruhig stehen gelassen, das andere aber, um das Entweichen des CO zu begünstigen, oft offen geschüttelt und mehrmals in ein Reagenzglas umgegossen. Nach 10 Minuten versetzt man den Inhalt beider Fläschchen mit 3—5 Tropfen Schwefelammon, um in beiden das MetHb in Hb zu verwandeln. In dem zweiten Fläschchen wird dies der Fall sein; im ersten aber wird wieder COHb entstehen. Setzt man jetzt zu beiden 10 ccm konz. Tanninlösung und schüttelt einmal um, so entsteht im ersten ein roter, im zweiten aber ein braungrüner Niederschlag. Nach Lemberger sowie nach Wachholz & Sieradzki verstattet diese Modifikation der Tanninmethode den Nachweis noch von 5% CO-Blut neben 95% normalem Blute. In faulenden und in mumifizierten Leichen gelang es den Genannten, noch 1 Monat nach dem Tode CO mit Hilfe dieser Methode nachzuweisen. Nach Otto wurde in einem Falle noch 18 Monate nach dem Tode in der Leiche CO nachgewiesen. Bei Lebenden verschwindet nach der Entfernung aus der Giftatmosphäre das CO meist binnen wenigen Stunden aus dem Blute; Wachholz konnte es bei einem Patienten ausnahmsweise noch 7 Tage nach der Vergiftung im Blute nachweisen.

7. Nach Stanislaus v. Zaleski versetzt man 2 ccm CO-Blut mit ebensoviel Wasser und 1 Tropfen gesättigter Kupfervitriollösung, wobei ein ziegelroter Niederschlag entsteht, während normales Blut einen grünbraunen giebt. Auch hier handelt es sich wie bei der Ferrocyankaliumprobe und bei der Tanninprobe lediglich um Fällung. Während normales Blut unter der Einwirkung der meisten Fällungsmittel missfarbig oder dunkel wird, bleibt das weniger leicht zersetzliche CO-Blut bei den meisten Fällungen hell. Man kann diese Fällung, wie hier nur summarisch bemerkt werden soll, ebenso auch z. B. durch Platinchlorid, Quecksilberchlorid, Phosphormolybdänsäure, Pikrinsäure, Alaun, Phenol etc. etc. vornehmen. Auch Oxydations- und Reduktionsmittel wirken auf CO-Blut weniger zersetzend und verfärbend als auf normales Blut ein. Als Beispiel eines oxydierenden Fällungsmittels nenne ich eine Lösung von Kaliumpermanganat 0,1 : 400,0, welche Weyl & Aurep empfohlen haben, und als Beispiel eines reduzierenden Fällungsmittels KOH + Pyrogallussäure, welches Gemisch von Landois empfohlen worden ist. Phenylhydrazin lässt sich ebenfalls verwenden.

8. Zur quantitativen Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobins im Blute verfährt Welzel folgendermassen: Nachdem durch Versuche mit Blut von bekanntem Kohlenoxydgehalte festgestellt worden war, dass ein Blut mit nicht über 26,5% Kohlenoxyd bei Anwendung von Reduktionsmitteln spektroskopisch ganz wie normales nur einen breiten Streifen zeigt, setzt man zu dem Blute, dessen Gehalt an Kohlenoxydhämoglobin bestimmt werden soll, so viel normales Blut hinzu, dass die angegebene Erscheinung eintritt. Aus der Quantität des erforderlichen Blutes lässt sich die Menge des Kohlenoxydhämoglobins berechnen. Danach sterben Kaninchen, wenn ihr Blut zu $^3/_4$ mit Kohlenoxyd gesättigt ist. — Dreser, welcher zuerst die quantitative Spektralanalyse für die CO-Bestimmung im Blute verwertet hat, fand 20—30% des Blutes der sterbenden Kaninchen noch frei von CO, was zu Welzels Angabe passt. Im Blute eines an CO-Verg. gestorbenen Menschen fand Dreser noch 35% des Hb von CO frei, andere Autoren Zahlenwerte bis unter 30%, was zu Dresers Kaninchenversuchen und Welzels Angaben stimmt. — Die Fodor-Grubersche Methode der CO-Bestimmung

ist schon oben besprochen worden. Sie kann natürlich auch für Leichenblut verwendet werden. Das Wiedergewinnen des CO aus altem CO-Blut und aus Lösungen von kryst. Hämoglobin, welche mit dem CO einige Tage gestanden haben, ist, falls es quantitativ sein soll, wie hier nochmals betont werden muss, recht schwierig. Hoppe-Seyler fand schon 1857, dass im Vakuum der O_2 des O_2Hb viel leichter abgegeben wird als das CO des COHb. Man muss nach Gaglio bei nicht ganz frischem CO-Blut nach Zusatz von Natronlauge energisch erhitzen und lange Zeit Wasserstoff durchleiten oder evakuieren, um quantitative Werte zu bekommen. Die Ursache dieses Verhaltens ist unklar.

Noch unerwähnt blieb bisher die Frage, ob CO sich auch mit irgend welchen Umwandlungsprodukten des Hb verbinden kann, wie Cyan dies thut. Was das MetHb anlangt, so entsteht zwar bei Durchleiten von Leuchtgas durch eine 4%ige MetHb-Blutlösung nach einiger Zeit ein Farbenumschlag ins Rote, aber diese Rötung beruht auf Bildung von Cyanhämoglobin. Für ganz reines Kohlenoxyd möchte ich die Bildung eines rot gefärbten Umwandlungsproduktes, also eines Kohlenoxydmethämoglobins, als nicht bewiesen hinstellen. Dass CO mit Hämatin ein dem Cyanhämatin analoges Kohlenoxydhämatin bilde, kann ich ebenfalls nicht zugeben. Dass es ein hellrotes Kohlenoxydhämochromogen giebt, hat Hoppe-Seyler schon 1889 gefunden und Szigeti bestätigt. Sein Spektrum ist mit dem des COHb identisch. Es zum Nachw. des CO zu verwenden, wie Szigeti will, ist möglich, aber unpraktisch. In faulen CO-Leichen kann es unter Umständen sich bilden. Von Hüfner & Küster ist kürzlich der exakte Nachw. geliefert worden, dass im Kohlenoxydhämochromogen auf 1 Atom Fe genau 1 Molekül CO kommt. Saures Hämatoporphyrin wird von CO zwar gerötet, aber ohne dass eine Verbindung entsteht (Wachholz).

Stoermer hat darauf hingewiesen, dass bei Leuchtgasverg. im Blute ausser CO auch Aethylen, Acetylen, Sumpfgas etc. gefunden werden könnten; ich hielt dies für sehr unwahrscheinlich, da diese Stoffe ja nur physikalisch absorbiert, aber nicht chemisch gebunden werden; aber Cruz hat in der That aus dem Blute mit Leuchtgas vergifteter Menschen Acetylen gewinnen können. Die Behauptung Falks, dass die Muskeln der Leichen sich länger zum Nachw. des CO eignen als das Blut, ist von Okamoto widerlegt worden. — Zuckergehalt des Harns wird bei CO-Hunden nur dann gefunden, wenn sie disponibles Eiweiss oder Amidosäuren zur Verfügung haben; eingegebene Kohlehydrate haben darauf keinen Einfluss. Bei Menschen kann man meist Zucker und Milchsäure im Harn finden.

Aeltere Lit. F. Hoppe-Seyler, Virch. Arch. Bd. **11**, 1857, p. 288; Bd. **13**, 1858, p. 104; Bd. **23**; Bd. **29**. — Derselbe, Med. Cbl. 1864, Nr. 52; 1865, Nr. 4. — Derselbe, Med.-chem. Unters. aus dem Tübinger Inst. Heft **2**, 1867, p. 203. — Cl. Bernard, Leçons sur les subst. tox. Paris 1857. — Derselbe, Compt. rend. 1858. — Lothar Meyer, De sanguine oxydo carbonico infecto. Diss. inaug. Breslau 1858 und Ztschr. f. rat. Med. Bd. **4**, 1859, p. 89. — Hasse, Preuss. med. Vereinsztg. N. F. Bd. **2**, 1858, p. 176 (erster Fall von CO-Glykosurie). — Fr. J. Siebenhaar & F. G. Lehmann, Die Kohlendunstverg., ihre Erkenntnis, Verhütung u. Behandlung. Dresden 1858. — Traube, Ueber die Wirk. des CO auf Resp. u. Zirkul. Verhdl. d. Berliner med. Ges. Bd. **1**, 1864, p. 68 (mit 2 farbigen Tafeln). — Derselbe, Ges. Beiträge zur Pathol. u. Physiol. Berlin 1871, Bd. **1**, p. 329. — Stokes, Philos. Magaz. 1864, p. 391. — Kühne, Med. Cbl. 1864, p. 134. — Marten, Vj. f. ger. Med. 1864. — W. Pokrowsky, Virch. Arch. Bd. **30**, 1864, p. 525 und Bd. **36**, 1866, p. 481; Arch. An. u. Phys. 1866, p. 59. — Senff, Ueber den Diabetes nach CO-Atmung. Inaug.-Diss. Dorpat 1865. — Klebs, Virch. Arch. Bd. **32**, 1865, p. 450. — H. Eulenburg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig 1865. — Friedberg, Die Verg. durch Kohlendunst. Berlin 1866. — Scheidemann, Vj. f. ger. Med. 1866. — N. Gréhant, Gaz. hebdom. de méd. avril 1866; Journ. de chim. méd. 1870; Gaz. des hôp. 1877, p. 64; Gaz. méd. 1878, Nr. 36. — Poleck, Die chem. Natur der Minengase und ihre Beziehung zur Minenkrankheit. Berlin 1867. — A. Gamgey, Journ. of Anat. and Physiol. vol. 2, 1867, p. 322. — Kirchhoffer, Ueber Verg. mit Leuchtgas. Herisau 1868. — W. Preyer, Die Blutkrystalle. Jena 1871. — Donders, Pflüg. Arch. Bd. **5**, 1872, p. 20 (CO dissociiert im Blute). — Zuntz, ebenda Bd. **5**, 1872, p. 584 (CO ist auspumpbar im Blute). — Veltkamp, Ueber Ausmittelung des CO im Blute. Inaug.-Diss. Greifswald 1874. — A. Jaederholm, Norsk med. Ark. 1874. — Derselbe, Die ger.-med. Diagnose der Kohlendunstverg. Berlin 1876.

Vergl. auch über denselben Autor Virch. Jbt. 1875 u. 1877. — Jacobs, Verg. durch Leuchtgas nach eigenen Beobachtungen und den Erfahrungen deutscher und englischer Aerzte. Köln 1875. — Hünefeld, Blutproben vor Gericht und das CO-Blut. Leipzig 1875. — Quetelet, Ann. d'hyg. publ. 1875. — Evers, Minenkrankheit; Deutsche militärärztliche Ztschr. 1875 und kommiss. Bericht über die Erkrankung durch Minengase bei der Graudenzer Minenübung. Ibid. 1875. — Liman, Med. Cbl. 1876, Nr. 20, p. 353. — Wesche, Vj. f. ger. Med. Bd. **25**, 1876, p. 276. — V. J. v. Borzyskowski, Die chron. CO-Verg. Inaug.-Diss. Greifswald 1877. — Fehling, Arch. f. Gynäk. Bd. **11**, 1877, p. 555. — Vogel, Chem. Ber. Jg. **10**, 1877, p. 792 und Jg. **11**, 1878, p. 235. — Prahl, Vj. f. ger. Med. Bd. **29**, 1878, p. 372 (CO im Lumpenkessel). — Wolfhügel, Z. f. Biol. Bd. **14**, 1878, p. 506. — J. v. Fodor, Vj. f. öffentliche Gesundheitspflege Bd. **12**, 1880, p. 377 und Bd. **13**, 1881, p. 605; Pester med.-chir. Presse Jg. **16**, p. 42 u. 453; Wiener med. Presse Jg. **21**, p. 86. — R. Biefel & Th. Poleck, Ztschr. f. Biol. Bd. **16**, 1880, p. 279. — Weyl & J. v. Anrep, Chem. Ber. Jg. **13**, 1880, p. 1264; Arch. An. u. Phys. 1880, p. 227 (es soll ein CO-MetHb geben). — Eckhard, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 280 (CO-Diabetes). — Gruber, Münch. akad. Sitz.-Ber. Bd. **11**, 1881, p. 203. — Kahler, Prager med. Wochenschr. 1881, Nr. 48 (Glykosurie). — R. v. Jaksch, Ibid. 1882, Nr. 17 (Glykosurie). — Kreis, Pflüg. Arch. Bd. **26**, 1881, p. 425. — Molliet, De l'intoxication chronique par l'oxyde de carbone. Thèse de Paris 1882. — Pütz, Ueber Verg. durch Produkte der unvollständigen Verbrennung, speziell durch CO. Inaug.-Diss. Halle 1882. — H. Emminghaus, Neurol. Cbl. 1883, Nr. 5 (faradische Unerregbarkeit der Nn. phrenici durch CO). — Simon, Arch. f. Psychiatrie Bd. **1**, p. 263 (Hirnerweichung durch CO). — Gnauck, Charité-Annalen Bd. **8**, 1883 (Verrücktheit; Erweichung im Streifenhügel, Linsenkern u. innerer Kapsel nach CO). — G. Hüfner & Külz, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **28**, 1883, p. 256 (bei nur 0,04% CO in der Luft noch 38,9% Sättigung des Blutes damit). — M. Gruber, Arch. f. Hyg. Bd. **1**, 1883, p. 145. — G. Hüfner, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **30**, 1884, p. 68. — A. Wagner, Repert. anal. Chem. Bd. **4**, 1884, p. 337 (in der Arbeit von Biefel u. Poleck sind grobe Fehler). — Schreiber, B. kl. W. 1884, p. 28 (Kochsalztransfusion bei CO). — J. Mikulicz, Bedeutung der Bluttransfusion und Kochsalzinfusion; Wiener Klinik 1884, Heft 7. — William T. Bull, New York med. Rec. 1884, 5 jan. — St. v. Zaleski, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **9**, 1885, Heft 2 u. Arch. f. exp. P. Bd. **20**, 1886, p. 34. — Giuseppe Musso, Rivista clinica 1885, agosto (Pseudoparalyse durch CO). — Franz Lüssem, Exp. Studien über die Verg. durch CO, Methan und Aethylen. Inaug.-Diss. Berlin 1885. — A. S. Reid, Indian med. Gaz. 1885, p. 66 (5 Fälle von Kohlendunst). — J. Millar, Lancet 1885, p. 561 (2 Fälle). — Gaetano Gaglio, Arch. exp. P. Bd. **22**. 1887, p. 235. — Gautier, Revue de la Suisse rom. 15 août 1887 (Heilung durch O_2-Inhalation). — W. Heineke, D. Arch. f. kl. M. Bd. **42**, 1887, p. 147 (CO-Verg. ist Fermentintoxikation). — G. Scheiding, Leuchtgasverg. und Fermentintoxikation. Inaug.-Diss. Erlangen (Hof) 1888. (Der Leichenbefund bei Tieren entspricht einer Fermentintoxikation.) — Leyden, Verhdl. des Vereins f. innere Med. zu Berlin, Jg. 1888—89. — Poelchen, Virch. Arch. Bd. **112**, 1888, p. 26 (12 Fälle von Gehirnerweichung zusammengestellt). — Choveau, Soc. de Biol. 1888, 23 juin (Insekten u. Pflanzen bleiben in CO relativ normal). — G. W. Jacoby, Med. and surg. Reporter 27 july 1889, p. 94 (rein periphere Lähmungen im Peronaeus und Radialis mit folgender Atrophie). — Charcot, Erlenmeyers Cbl. 1889, Nr. 22, p. 690 (dauernde Abasie). — Litten, Ibid. 1889, Nr. 3, p. 71. — E. Becker, D. m. W. 1889, Nr. 26, p. 513 und Nr. 27, p. 540 (Zusammenstellung der Nachkrankheiten; eigene Beob.). — Alf. Welzel, Verh. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg. N. F. Bd. **23**, 1889, p. 1 und Diss. Würzburg 1889. — Theod. Driessen, Ueber die Einwirk. wiederholter CO-Verg. auf die Blutkörperchen. Diss. Würzburg 1889. — Rubner, Arch. f. Hygiene Bd. **10**, 1890, p. 395. — Clemens Winkler, Ztschr. f. anal. Chem. Bd. **28**, 1889, p. 269. — Katayama, Virch. Arch. Bd. **114**, 1888, p. 53. — Ph. M. Kladakis, Ueber die Einwirkung des Leuchtgases auf die Lebensthätigkeit der Mikroorganismen. Inaug.-Diss. Tübingen 1890. — F. Greiff, Vj. f. ger. Med. Bd. **52**, 1890, p. 359 (CO in Steinkohlenteerretorten). — Em. Duponchel, Gaz. hebd. de méd. et de chir. 21 févr. 1891, p. 89 (hysterische Hemiplegie und subkutanes Emphysem nach CO). — Jos. Scheffel, Beiträge zur Kenntnis der CO-Verg. Inaug.-Diss. Kiel 1891. — Schwerin, B. kl. W. 1891, Nr. 45, p. 1089 (die peripheren Lähmungen sollen Drucklähmungen sein). — Rendu, Union méd. 1891, Nr. 41, p. 489 (Brandblasen an den Fusssohlen 20 Stunden nach CO-Inhalation). —

A. Cramer, Cbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 2, 1891. — Mac Cormick, Med. News 9 may 1891, p. 517 (CO-Verg. durch einen Gasolinofen). — F. Maulwurf, Wiener kl. W. 1891, Nr. 10, p. 188 (CO-Verg. durch Ofenklappe; Tod einer Person in stehender Stellung, bei zwei anderen in sitzender). — Br. Hamilton, Lancet 20 nov. 1891, p. 1220. — G. Gnant, 2 Fälle von CO-Verg. bei Kindern. Münchner Abhandlungen 1891, Nr. 16. — N. Gréhant, Compt. rend. T. **113**, 1891, p. 289 (Nachweis sehr kleiner Mengen von CO in der Luft). — Aug. Koren, Norsk Magazin 1891, p. 550. — V. Budde, V.-H. Jbt. 1891, Bd. **1**, p. 399 (Leuchtgasverg.). — T. Araki, Ztschr. f. phys. Chem. Bd. **16**, 1892, p. 201 (Bildung von Glykose und Milchsäure bei O_2-Mangel). — Etwa 130 weitere Arbeiten finden sich aufgezählt bei Kopppel, l. c. p. 120—136. — Eine Zusammenstellung der Kasuistik findet sich von Seidel bei Maschka, l. c. p. 338.

Die **neuere Lit.** möchte ich in mehrere Gruppen ordnen.

Einige zusammenfassende Arbeiten. A. G. de Saint-Martin, Recherches exp. sur la respiration. Les inhalations d'oxygène. Sommeil et anesthésie. L'intoxication oxycarbonique. Avec fig. Paris 1893. — Abramovitsch, L'intoxication par l'oxyde de carbone. Thèse de Lyon 1897/98. — Stolper, Die Kohlendunstverg. in gerichtl.-med. Hinsicht. Z. f. Med.-Beamte 1897, Nr. 4—6. — Willy Sachs, Die Kohlenoxydverg. in ihrer klinischen, hygienischen u. gerichtsärztlichen Bedeutung. Mit Spektraltafel. Braunschweig 1900 (Lit.). — Ang. Mosso, La Respirazione nelle Gallerie e l'Azione dell' Ossido di Carbonio; analisi e studi, fatti per incarico del Ministero dei lavori pubblici nelle gallerie dei giovi (ferrovie Genova-Novi) e nell' Istituto fisiol. di Torino. Milano 1900 (mit vielen Abb.). — M. Fürst, Ueber den Tod durch giftige Gase. Berlin 1901. — O. Bloch, Beiträge zur CO-Verg. nach dem Material der II. med. Klinik zu Berlin. Diss. Leipzig 1902. — Eug. Engels, Ueber die Verg. durch Leuchtgas u. ähnliche CO-führende Gasarten vom gerichtsärztlichen Standpunkte. Vj. f. ger. Med. Bd. **29**, 1905, Suppl., p. 133 (sehr ausführlich). — Leo Wachholz, Der Tod durch Verg. In Casper-Liman, Handb., neunte Aufl., Bd. I (Berlin 1905), p. 867 (mit Kasuistik). — Jul. Kratter, Beiträge zur Lehre von den Vergiftungen (Leipzig 1905) p. 40.

Vorkommen, Aetiologie. H. Bunte, Journ. f. Gasbeleucht. **36**, 1893, p. 442 (Karburation). — Chlumsky, Vj. f. ger. M. Bd. **5**, 1893, p. 321 (Tod im CO u. Tod durch CO). — Gréhant, Compt. rend. **119**, 1894, p. 350 (Auerbrennerluft). — Geelmuyden, Chem.-Ztg. 1894, p. 533 u. 1896, p. 690. — Stoermer, Vj. f. ger. M. Bd. **9**, 1995, p. 145 u. 366; Bd. **10**, p. **147**. — E. Kleinsasser, Das öffentl. Sanitätswesen 1896, Nr. 11 (Wassergas). — De Saint-Martin, Compt. rend. **126**, 1898, p. 533 (normale u. chloroformierte Tiere haben etwas CO im Blute). — A. Desgrez & M. Nicloux, Compt. rend. **126**, 1898, p. 1526 (es giebt normalerweise etwas CO im Blute). — Adie & Browning, Pharm. Journ. 1899, Nr. 1538 (Wirk. von H_2SO_4 auf Ferrocyankalium). — K. Schröder, Chem. Cbl. 1899, II, p. 272 (über dasselbe). — Puppe, Z. f. Med.-Beamte 1899, p. 706 (CO-Verg. durch eine russende Petroleumlampe). — W. Sachs, D. Vj. f. öff. Ges. Bd. **31**, 1899, p. 480 (Eintritt von CO in Wohnräume). — C. Binz, D. Aerzte-Ztg. 1900, Nr. 1 (CO im Tabakrauch). — Fritz Wahl, Pflüg. Arch. Bd. 78, 1900, p. 262 (über dasselbe). — P. Roeseler, D. Vj. f. öff. Gespfl. Bd. **32**, 1900, p. 547 (Acetylenbeleuchtung). — Derselbe, ebenda p. 410 (Wassergas). — Benedicenti, in Mosso, La Resp. nelle Gallerie (die Luft des Tunnels von Ronco enthält bis 0,9% CO). — Gréhant, Z. f. Med.-Beamte 1900, p. 726 (Minengase). — Reinsberg, Virch. Jbt. 1901, I, p. 558 (Verg. von Tieren durch Cigarrenrauch). — M. Nicloux, Compt. rend. **132**, 1901, p. 1501 (schon bei Neugeborenen ist normalerweise CO im Blute). — Gréhant, ebenda **132**, 1901, p. 574. — Habermann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **33**, 1901, p. 89 (CO im Cigarrenrauch). — L. Heijermanns, Nederl. Tijdsc. v. Geneesk. 1902, Nr. 15 (Wassergasverg.). — Wachholz, Vj. f. ger. M. Bd. **23**, 1902, p. 231 (Selbstmord durch Kohlendunst, mit Kasuistik). — Bachmann, Z. f. Med.-Beamte 1903, Nr. 10 (eiserne Oefen produzieren CO aus dem beim Füllen darauf fallenden Kohlenstaub). — Majer, Württemb. Korr.-Bl. 1902, Nr. 43 (Verg. einer Lehrerin mit 12 Kindern durch schadhaften Ofen). — R. Staehelin, Chem. News **89**, 1904, p. 74 (Benzol vermehrt die Giftigkeit des Leuchtgases). — Ferchland & Vahlen, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 106. — Vahlen, ebenda Bd. **49**, 1903, p. 245. — Natalie Ferchland, Ueber Verg. durch Leuchtgas u. CO. Diss. Halle 1903. — J. Kunkel, Sitz.-Ber. der Physik.-med. Ges. zu Würzburg Jg. 1902. — O. Scheven, D. m. W. 1904, p. 207 (Gasbadeofenverg.). — R. Schoepp, Apoth.-Ztg. 1905, Nr. 84, p. 850 u. Nr. 85, p. 862 (Wassergas). — L. Brociner, Compt. rend. **121**, 1895, p. 773

(Acetylen). — Guinard, Bullet. gén. de thérap. 1896 (Kalciumkarbid). — Oliver, Brit. med. Journ. 1898, I, 23 april (Acetylen).

Wirkung, Symptome. Marcacci, Arch. ital. de biol. **19**, 1893, p. 140. — Gréhant, Compt. rend. **116**, 1893, p. 235. — St. Martin, ebenda **116**, 1893, p. 26. — J. R. Wilson, Americ. Journ. of Pharm. 1893, dec., p. 561. — H. Chr. Geelmuyden, Arch. Hyg. Bd. **22**, 1895, p. 102. — E. Vialettes, Des accidents consécutifs à l'empois. par l'oxyde de carbone au point de vue médico-légale. Paris 1895. — Deichstätter, Friedreichs Blätter f. ger. M. 1896, p. 33. — A. J. Bolton, Lancet 1898, 19 mars (nach Rückkehr des Bewusstseins Trismus u. Opisthotonus; Heilung). — A. J. Kunkel, in Festschr. für Fick. Braunschweig 1899. — Friedel Pick, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 438 (die Hirngefässe werden erweitert). — Ang. Mosso, Chem. Cbl. 1900, II, p. 1026; Schm. Jb. Bd. **272**, 1901, p. 216. — O. Langendorff, Sitz.-Ber. der Rostocker Nat.-Forsch.-Ges. vom 3. Febr. 1900, Nr. 1. — K. Paasch, Einwirkung des CO auf Kaltblüter. Diss. Würzburg 1901. — M. Nicloux, Compt. rend. **133**, 1902, p. 67 u. 1501. — L. Wachholz & Lemberger, Vj. f. ger. M. Bd. **23**, 1902, p. 230. — Schäffer, Ber. über die II. Hauptvers. d. deutsch. Med.-Beamtenver. (Berlin 1903) p. 132 (CO liefert das Bild einer Fermentintoxikation). — P. Giacosa, Chem. Cbl. 1904, I, p. 735.

Harn. H. Thierfelder, Z. f. physiol. Ch. Bd. **10**, 1886, p. 163 (Glukuronsäuren beim Hungerhund). — T. Araki, Z. f. physiol. Ch. Bd. **16**, 1892, p. 201. — Heffter, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1893, p. 256 (CO vermehrt die Milchsäurebildung im Muskel). — H. Ottow, Ueber den Glykogengehalt der Leber nach CO-Verg. Diss. Würzburg 1893. — A. Garofalo, Moleschotts Untersuchungen **15**, 1893, p. 66; Virch. Jbt. 1893, I, p. 384 (er bestreitet den CO-Diabetes). — Friedel Pick, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 308 (Leberverödung verhindert die CO-Glukosurie). — Münzer & Palma, Z. f. Heilkunde Bd. **15**, 1896, p. 185. — F. Hoppe-Seyler & Fr. Araki, Z. f. physiol. Ch. Bd. **20**, 1895, p. 365 (im CO-Kaninchenharn 2 Milchsäuren). — W. Straub, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1897, p. 139 (bei CO-Hunden nur Fleisch-Glykosurie). — W. Rosenstein, ebenda Bd. **40**, 1898, p. 363 (die in Alkohol löslichen Verdauungsprodukte des Eiweiss liefern den Zucker). — Z. v. Vámossy, ebenda Bd. **41**, 1898, p. 273 (nicht die basischen Verdauungsprodukte, sondern die Monoamidosäuren liefern den Zucker). — Saito & Katsuyama, Z. f. physiol. Ch. Bd. **32**, 1901, p. 214 (im Harn der CO-Hühner Milchsäure). — Saiki & Wakayama, ebenda Bd. **34**, 1901, p. 96 (CO macht bei Kaninchen u. Fleischhunden Sinken der CO_2 des Blutes und Ansteigen der Milchsäure).

Blut. J. v. Fodor. Bakt. Cbl. Bd. **7**, 1890, Nr. 24. — J. Geppert, D. m. W. 1892, Nr. 19, p. 418. — Dreser, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 119. — Hüfner, Arch. An. u. Phys. 1894, p. 142; 1895, p. 209 u. 213. — Gréhant, Compt. rend. **118**, 1894, p. 594. — Szigeti, W. kl. W. 1893, Nr. 17; Vj. f. ger. M. Bd. **11**, 1896. — M. Richter, W. kl. W. 1896, p. 753. — Lorrain Smith, Brit. med. Journ. 1899, I, 1 april. — Derselbe, Journ. of Physiol. **22**, 1899, p. 307; Malys Jbt. Jg. **29**, 1899, p. 548 (siehe hier auch über Haldane). — N. Zuntz, Arch. An. u. Phys. 1900, Suppl., p. 315. — A. Montuori, Malys Jbt. Jg. **30**, 1900, p. 180. — L. G. de Saint-Martin, Compt. rend. **131**, 1900, p. 506. — S. Kostin, Pflüg. Arch. Bd. **83**, 1901, p. 572 (sauerstofffreies Blut eignet sich zum Auffangen der minimalsten CO-Mengen). — M. Nicloux, Compt. rend. de la soc. de biol. **53**, 1901, p. 120, 611, 711, 953, 955; Compt. rend. de l'ac. d. sc. **133**, 1901, p. 67. — Saiki & Wakayama, Z. f. physiol. Ch. Bd. **34**, 1901, p. 96. — Hüfner, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 87. — Derselbe, Arch. An. u. Phys. 1904, Suppl., p. 387. — R. Hiller, Die Absorptionsstreifen des Blutes u. seiner Derivate im Ultraviolett. Diss. Rostock 1904. — Strassmann, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1904, p. 403 (CO-Zufuhr post mortem). — G. Reinhold, M. m. W. 1904, p. 739 (CO soll die roten Blutkörperchen enorm vermehren). — Bohr, Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. **17**, 1905, p. 104 (Absorptionskoeffizient von Wasser in Vergleich mit Blut, Serum u. Blutkörperchen für Gase).

Nachkrankheiten. Voss, D. m. W. 1892, Nr. 40. — E. Koch, Zur Encephalomalacie nach CO-Verg. Diss. Greifswald 1892. — E. Becker, D. m. W. 1893, Nr. 24, p. 571. — R. Kayser, W. m. W. 1893, Nr. 41. — L. Vogel, Schm. Jb. Bd. **241**, 1894, p. 21. — K. Zieler, Ueber Nachkrankheiten der Leuchtgasverg., besonders über Leptomeningitis serosa. Diss. Halle 1897. — W. Maczkowski, Gazeta lekarska 1899, Nr. 48—49. — Purtscher, Cbl. f. prakt. Augenheilk. 1900, Aug. — E. Bloch, M. m. W. 1900, Nr. 28, p. 968. — Weygandt, Neurol. Cbl. 1900, Nr. 13, p. 600. — Bregmann, Neurol. Cbl. 1901, Nr. 19, p. 928.

— Uhthoff, in Graefe-Saemisch Handb. 32.—34. Lief. (Leipzig 1901), p. 124. — M. Favrier, Le Caducée 1902, 7 juin. — E. Bloch, Fortschr. der Med. 1902, Nr. 13—16. — Hedrén, Wiener med. Blätter 1903, Nr. 14—20, p. 232. — Sibelius, Z. f. klin. M. 1903, p. 111. — Massanek, Ung. med. Presse 1903, Nr. 14. — Runeberg, Inn. Cbl. 1903, p. 791. — Ziehen & Munk, Veröffentl. des Reichsversicherungsamtes 1903, Nr. 10. — E. Knecht, D. m. W. 1904, Nr. 34, p. 1242. — G. Reinhold, M. m. W. 1904, p. 739.

Therapie. Bider, Archiv der Pharmazie Bd. **230**, 1892, p. 609 (Aqua oxygenata). — S. Loewenthal, W. kl. W. 1892, Nr. 26 (Bluttransfusion). — Rob. Hoffmann, D. m. W. 1893 (Nitroglycerin). — Spica & Menegazzi, Lavori pubblicati nell' Istit. chim.-farm. di Padova 1892—1893; Chem. Ber. Jg. 1894, Ref. p. 272 (H_2O_2). — Becker, Vj. f. ger. M. 1893, H. 1—2 (Prophylaxe). — A. Mosso, Compt. rend. 1900. 3 sept. (O_2 unter Druck). — Perc. W. Darrah, Neurol. Cbl. 1900, p. 514 (H_2O_2 nütze nichts, Bluttransfusion aber viel). — N. Gréhant, Compt. rend. **132**, 1901, p. 574; **133**, 1901, p. 951; **134**, 1902, p. 1115 (O_2). — J. V. Laborde, Bull. de l'acad. de méd. 1902, Nr. 32 (rhythmische Traktionen der Zunge). — R. v. Jaksch, Die Vergiftungen 1897, p. 263; Deutsche Klinik 1903, Teil 3, p. 526 (Aderlass mit Kochsalzinfusion wirkt fast immer).

Nachweis. Mittenzweig, Z. f. Med.-Beamte 1893, p. 209. — Landois, D. m. W. 1893, Nr. 44, p. 256. — Eb. Kleffner, Ueber CO-Ermittelung im Blute. Diss. Greifswald 1895. — Schulz, Z. f. Med.-Beamte 1895, Nr. 20. — L. Wachholz & Sieradzki, ebenda 1897, Nr. 8; Arch. d'Anthropol. crim. 1898. — G. Cruz, Ann. d'hyg. publ. 1898, p. 385. — Michel, Vj. f. ger. Med. Bd. **14**, 1897, p. 36. — L. Wachholz, Vj. f. ger. Med. Bd. **23**, 1902, p. 225. — Armand Gautier, Compt. rend. **128**, 1899, p. 487 (Jodpentoxyd). — Nicloux, Compt. rend. **126**, 1898, p. 746; Malys Jbt. Jg. **28**, 1898, p. 110 u. Jg. **31**, 1901, p. 155 (Jodpentoxyd). — C. Ipsen, Vj. f. ger. Med. Bd. **18**, 1899, p. 46 (Reduktion mittels alkalischen Traubenzuckers). — F. Wachholz, Pflüg. Arch. Bd. **74**, 1899, p. 174 (die Zellen der Gewebe verbrennen das CO zu CO_2). — Haldane, Virch. Jbt. 1900, I, p. 394 (CO bleibt unverändert). — Kippenberger, Archiv der Pharmazie Bd. **238**, 1900, p. 81 (quantit. Best.). — Kinnicut & Sanford, Journ. of Americ. Chem. Soc. **22**, 1900, p. 31 (Jodpentoxyd). — Kostin, Pflüg. Arch. Bd. **83**, 1901, p. 572. — L. Wachholz & Lemberger, Vj. f. ger. Med. **23**, 1902, p. 224. — F. Jean, Compt. rend. **135**, 1903, p. 746. — Spitta, Arch. f. Hyg. 1903, p. 284; Biochem. Cbl. 1903, p. 429. — Okamoto, Vj. f. ger. Med. Bd. **27**, 1904, p. 49. — Strassmann & A. Schulz, B. kl. W. 1904, Nr. 48. — L. Wachholz, Przeglad lekarski 1904, Nr. 9.

Anhang. 1. Nicht ohne toxikologisches Interesse ist das **Kohlenoxysulfid** COS. Es lässt sich an seiner eigentümlich blauweissen Flamme, seiner leichten Entzündlichkeit und an der Natur seiner Verbrennungsprodukte erkennen. Von einem Gemenge von Kohlenoxyd und Schwefelwasserstoff unterscheidet sich COS dadurch, dass es mit Barytwasser eine Trübung giebt; das Filtrat giebt bei Einwirkung auf eine mit Nitroprussidnatrium versetzte Kalilauge Schwefelreaktion. Schwefelkohlenstoff unterscheidet sich von dem Kohlenoxysulfid durch die Triäthylphosphin- und die Xanthogensäurereaktion. A. Gautier, der zuerst Kohlenoxysulfid rein und in grösserer Menge darstellte, reinigte dasselbe von Kohlensäure, Kohlenoxyd, Schwefelkohlenstoff etc., indem er das Gas nacheinander passieren liess: Eiswasser, Kalilauge, saure Kupferchlorürlösung, alkoholische 12%ige Anilinlösung, mit Schwefelsäure getränkten Bimsstein. P. Klason bestimmt Kohlenoxysulfid in einem Gasgemische, indem er letzteres langsam durch dünne, wässrige Kalilauge (wodurch alle sauren Gase entfernt werden) und dann weiter, behufs Absorption von Schwefelkohlenstoff, durch Triäthylphosphin leitet. Schliesslich tritt das Gas in ein Gemisch von konzentrierter Kalilösung (1 Teil KOH und 2 Teile H_2O) mit dem gleichen Volum Alkohol, wodurch das Kohlenoxysulfid vollständig absorbiert wird. Die

Gewichtszunahme rührt ausschliesslich von letzterem her. Etwas COS wird auch von der dünnen Kalilauge absorbiert, und verwandelt sich in derselben in Alkalisulfid bezw. in unterschwefligsaures Alkali. In einer besonderen Probe bestimmt man den Gehalt des Gasgemisches an Schwefelwasserstoff durch eine mit Schwefelsäure stark sauer gemachte Kupfersulfatlösung, welche COS nicht zersetzt. Betreffs der Wirkung des COS liegen nur ungenügende Untersuchungen vor. Nach Schwalbe soll es Melanämie, nach Klason reine Narkose machen.

Lit. C. Schwalbe, Virch. Arch. Bd. **105**, 1886, p. 486. — Peter Klason, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **36**, 1887, p. 64. — Chem.-Ztg. 1890, Nr. 24.

2. Das **Kohlenoxychlorid** $COCl_2$, auch **Chlorkohlenoxyd** oder **Phosgen** genannt, besitzt nach Thümmels fast 20 Jahre alter Angabe alle giftigen Eigenschaften des Kohlenoxyds, nur dass es ausserdem noch lokal reizend auf Schleimhäute wirkt. Es wurde, nachdem schon früher Langenbeck, Eversbusch, Zweifel, Paterson, Helmuth, Miller, Martin und viele andere bei Chloroformieren bei Licht üble Erfahrung an sich und ihren Kranken damit gemacht hatten, vor einigen Jahren von neuem allen Chirurgen als ein vielleicht bei Gaslicht sich (neben Salzsäure) bildendes Zersetzungsprodukt des Chloroforms ins Gedächtnis gerufen bei folgender Begebenheit. An einem Winterabende wurde im katholischen Krankenhause zu Herne an einem Schussverletzten eine umfangreiche Operation (Laparotomie und Verschluss zweier Magenwunden) vorgenommen; die bei Gaslicht stattfindende Narkose dauerte über 3 Stunden; es waren zwei Aerzte und vier Krankenschwestern zugegen. Während der Operation wurden alle sechs Anwesenden von heftigem, krampfhaftem Hustenreiz befallen, jedoch fühlten sie sich nach beendigter Operation unter dem Einflusse frischer Luft wieder vollkommen wohl. Drei Stunden nachher traten bei allen Beteiligten mehr oder minder starke Vergiftungserscheinungen auf, die in Cyanose, Atembeschwerden, Beklemmungen und Husten, bei einigen auch in Kollapsanfällen bestanden; eine Krankenschwester verschied 28 Stunden nach Schluss der Operation. Der Krankenhausarzt, Dr. May, der die Operation verrichtet hatte, erkrankte sehr schwer und schwebte mehrere Tage in Lebensgefahr; die anderen Personen genasen in verhältnismässig kurzer Zeit. Auf Anordnung der Staatsanwaltschaft wurde die Obduktion der Leiche der Krankenschwester vorgenommen; das Ergebnis war negativ, insbesondere fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der Atemwege und der Lungen vor; das im Herzen befindliche Blut war dunkelrot und geronnen, es enthielt kein Kohlenoxyd. Die Leiche des Verletzten, der 6 Stunden nach der Operation starb, ist gleichfalls obduziert worden; als Todesursache stellte sich eine Schusswunde der Leber und des Magens mit grossem Blutaustritt in die Bauchhöhle heraus. Das Blut hatte die gleiche Beschaffenheit, wie das der Krankenschwester. Ohne Zweifel sind alle genannten Erscheinungen auf Chlorkohlenoxyd zu beziehen, wie auch der den vorstehenden Bericht liefernde Kreisphysikus Lorentz annimmt. Nach Schumburg bildet sich dieses gefährliche Gas besonders leicht, wenn sich Leuchtgasflammen dicht über der Stelle, wo mit Chloroform narkotisiert wird, befinden. Es ist als ein Verbrennungsprodukt des Chloroformdampfes anzusehen. Es wird natürlich von

allen Anwesenden gleichmässig eingeatmet und zerfällt nach Schumburg im Blute wie auch in Berührung mit warmem Wasser rasch. Die Formel seiner Bildung ist entweder:

$$\underset{\text{Chloroform}}{2\,CHCl_3} + 3\,O = \underset{\text{Kohlenoxychlorid}}{2\,COCl_2} + H_2O + \underset{\text{freies Chlor}}{Cl_2}$$

oder:

$$\underset{\text{Chloroform}}{CHCl_3} + O = \underset{\text{Salzsäure}}{HCl} + \underset{\text{Kohlenoxychlorid.}}{COCl_2}$$

Die Formel der Zersetzung ist nach Gerlinger:

$$\underset{\text{Kohlenoxychlorid}}{COCl_2} + H_2O = \underset{\text{Kohlensäure}}{CO_2} + \underset{\text{Salzsäure.}}{2\,HCl}$$

Schumburg scheint dagegen folgende Zersetzung im Organismus anzunehmen:

$$\underset{\text{Kohlenoxychlorid}}{2\,COCl_2} + 2\,H_2O = \underset{\text{Kohlenoxyd}}{2\,CO} + \underset{\text{Salzsäure}}{4\,ClH} + \underset{\text{Sauerstoff.}}{O_2}$$

Beweisende Versuche für die Entstehung von CO, dem allein Schumburg die gefährliche Wirkung zuschreibt, fehlen; auch ist Schumburgs Annahme chemisch sehr unwahrscheinlich (Kunkel & Rudolf). Die unter allen Umständen sich direkt oder indirekt bildende Salzsäure dürfte allein schon genügen, sehr schädliche Lokalwirkungen zu entfalten und die Alkalescenz des Blutes in gefährlicher Weise herabzusetzen. Eine andere Gelegenheitsursache für Verg. durch $COCl_2$ bietet die Technik. Das $COCl_2$ ist nämlich in Toluol und in Xylol leicht löslich und kommt in Form dieser Lösungen in den Handel, da es ausserordentlich reaktionsfähig ist und daher zum Aufbau organischer Verbindungen gern benutzt wird. Beim Erwärmen der genannten zwei Lösungen erhält man einen regelmässigen Strom des gefährlichen Gases. Tierversuche mit den als $COCl_2$ und Salzsäure angesprochenen Verbrennungsprodukten des Chloroforms scheint nur Stobwasser gemacht zu haben. Er sah bei Kaninchen und Meerschweinchen, welche dieselben einatmeten, Dyspnöe und Lungenödem eintreten, die zum Tode führten. Mit von ClH freiem reinen Chlorkohlenoxyd scheint noch kein Autor an Tieren Versuche gemacht zu haben.

Lit. B. v. Langenbeck, Vorlesungen über Akiurgie, hsgbn. von Th. Gluck, 1888, p. 9. — Helmuth, New York 1888—89; citiert von Gerlinger. — Eversbusch, M. m. W. 1889, p. 212. — Zweifel, B. kl. W. 1889, p. 317. — Paterson, Practitioner 1889, june, p. 418. — Miller in Philadelphia 1889, citiert von Gerlinger. — Stobwasser, B. kl. W. 1889, p. 760. — Kunkel, Würzburger Sitz.-Ber. 1890, Nr. 2, p. 29. — Eisenlohr & Fermi, Arch. f. Hyg. Bd. **13**, 1891, p. 269 (wie Kunkel, so finden auch E. & F. kein $COCl_2$ im Operationszimmer). — Martin, Birmingham med. Review 1892, p. 83. — A. Schneider, Pharm. Centralhalle **13**, 1892, p. 106. — Rudolf, Diss. Würzburg 1892, citiert von Kunkel, Handb. p. 435. — H. Erdmann, Chem. Ber. Jg. **26**, 1893 (bei Oxydation von Chloroform mit CrO_3 entsteht Phosgen). — Janssen in Leiden 1893, citiert von Gerlinger. — Brandenberg, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1897, p. 687. — Schumburg, Hyg. Rundschau 1898, Nr. 921. — Lorentz, Z. f. Med.-Beamte 1898, Nr. 3. — P. Gerlinger, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 438.

3. Das **Stickstoffkohlenoxyd** oder **Carbazid** $CO(N_3)_2$ ist das Analogon des Phosgens. Es ist ein beim Berühren explodierendes Oel. Aus der ätherischen Lösung erhält man es über Chlorkalcium in Form

langer spiessiger Krystalle, welche am Licht spontan explodieren. Die Substanz ist sehr flüchtig und besitzt einen durchdringenden betäubenden Geruch. Sie wirkt giftig; jedoch sind Einzelheiten der Wirkung nicht bekannt.

Lit. Th. Curtius & K. Heidenreich, Chem. Ber. **27**, 1894, p. 2684.

4. Das **Eisenkohlenoxyd** ist von Wartha sowie von Mond & Quincke dargestellt, aber noch nicht physiologisch geprüft worden. Die Zusammensetzung ist $(CO)_4Fe$ oder $(CO)_5Fe$ (Gladstone).

Lit. L. Mond & Fr. Quincke, Chem.-Ztg. 1891, p. 886; Chem. News **63**, 1891, p. 303.

5. Das von Mond & Langer entdeckte **Nickelkohlenoxyd** ist Nickeltetracarbonyl $(CO)_4Ni$ und bildet eine bei 43° siedende eigenartig riechende Flüssigkeit, die bei —25° zu einem Brei nadelförmiger Krystalle erstarrt. Verdünnte Säuren und Alkalien wirken nicht zersetzend. Verdünnte Kupfer- und Silberlösungen werden davon reduziert. Es kann nach zwei ganz verschiedenen Methoden dargestellt werden. Sein Verhalten im Organismus und seine Wirkungen sind bereits wiederholt untersucht worden. John Mc Kendrick & William Snodgrass fanden es sowohl nach subkutaner Injektion als auch nach Einatmung seiner Dämpfe (selbst wenn es der Luft zu weniger als 0,5% beigemengt war) stark giftig. Und zwar erinnerten die dadurch bewirkten Erscheinungen an CO-Verg. Im Blute konnte spektroskopisch Kohlenoxydhämoglobin erkannt werden. Ferner wurde an Kaninchen nach subkutaner Applikation des $(CO)_4Ni$ eine erhebliche Temperaturabnahme beobachtet. An der Injektionsstelle trat eine teilweise Zersetzung des Giftes ein. Die Autoren konnten wenigstens metallisches Nickel dort nachweisen, und auch im Blute fanden sie Nickel. In demselben Jahre wie die beiden Engländer stellten Henriot & Richet Tierexperimente mit dem $(CO)_4Ni$ an. Ein Kaninchen erhielt davon 0,1 direkt in eine Vene injiziert, starb aber erst nach einigen Stunden, trotzdem die in der beigebrachten Nickelverbindung enthaltene Menge CO erheblich grösser war, als vollkommen genügt hätte, um sämtlichen Sauerstoff aus dem Blute zu verdrängen. Ein Hund von 9 kg, dem 0,3 intravenös appliziert worden war, starb nach 1 Stunde. Kaninchen, welche 0,15—0,20 intravenös erhalten hatten, starben sofort. Ein Kaninchen von 2 kg, dem 0,25 in die Bauchhöhle gespritzt worden war, starb nach einer halben Stunde. Ein Hund von 5 kg mit 0,3 in den Bauch starb nach einigen Stunden. Die beiden Autoren schlossen aus diesen Versuchen, dass das Nickeltetrakarbonyl im Blute sehr langsam sein CO abgäbe, da andernfalls die angewandten Dosen sehr viel rascher den Tod hätten herbeiführen müssen. Schliesslich konnten sie im Blute von Ratten, die durch Einatmung von Kohlenoxydnickel vergiftet wurden, Kohlenoxydhämoglobin spektroskopisch nachweisen. Im Anschluss an diese Arbeit prüfte Langlois den Einfluss, den unser Gift auf die respiratorische Kapacität des Blutes ausübte. Schüttelte er 100 ccm defibriniertes Hundeblut mit 0,5 g $(CO)_4Ni$, so wurden 90% des vorher gebunden gewesenen Sauerstoffes verdrängt. Beim Schütteln von 17 ccm desselben Blutes mit 62 mg $(CO)_4Ni$ sank die Menge des Sauerstoffes auf die Hälfte

des ursprünglichen. Zwei Kaninchen starben nach 0,25 bezw. 0,30 g nach einer halben Stunde; ein Hund von 9 kg hatte 2 Minuten nach Zufuhr von 0,3 g nur noch 50% seines Hämoglobins frei vom Gift. Zuletzt hat Vahlen sich mit unserer Substanz beschäftigt. Nach ihm macht sie bei subkutaner Injektion selbst kleiner Dosen (0,1 g pro Kaninchen) starkes Absinken der Temperatur, Uebertritt von Zucker in den Harn und centrale Lähmung. Diese Wirkungen kommen noch vor der Zerlegung des Giftes in seine Komponenten zu stande. Alsdann kommt nach langsamer Zerlegung eine Bildung von COHb in nicht tödlicher Menge zu stande, das in der Leiche leicht nachzuweisen ist. Die primäre Temperaturerniedrigung nach Subkutaneinspritzung des Giftes beruht nicht auf vermehrter Wärmeabgabe, sondern auf verminderter Wärmebildung, während bei Inhalation des $(CO)_4Ni$ allerdings eine anfängliche Gefässerweiterung in der Körperperipherie nachweisbar ist. Spezifische Nickelwirkungen konnten überhaupt nicht wahrgenommen werden. Im Vergleich mit dem CO ist das $(CO)_4Ni$ das viel stärkere Gift. Die Sektion ergab mehrfach Ekchymosen in die Magenschleimhaut und diese enthielt Nickel. Dr. Mittasch, welcher viel mit $(CO)_4Ni$ chemisch zu arbeiten hatte, bekam mehrfach 2 bis 3 Stunden nach dieser Beschäftigung Unbehagen, subjektive Fiebererscheinungen, Kurzatmigkeit, Erstickungsgefühl, Mattigkeit.

Lit. L. Mond & C. Langer, Chem. Trade Journal 1890, p. 412. — L. Mond, C. Langer & F. Quincke, Journ. of Chem. Soc. 1890, I, p. 749. — H. Frey, Chem. Ber. Jg. 28, 1895, p. 2512 (alle drei Arbeiten rein chemisch). — Mc. Kendrick & Snodgrass, Brit. med. Journ. 1891, I, p. 1215. — Henriot & Richet, Compt. rend. de la soc. de Biol. 1891, 14 mars, p. 185. — P. Langlois, ebenda 1891, 21 mars, p. 212. — v. Vahlen, Arch. exp. P. Bd. 48, 1902, p. 117. — A. Mittasch, Z. f. physik. Ch. Bd. **40**, 1902, p. 1; Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 367.

Dritte Abteilung.

Gifte, welche ohne schwere anatomische Veränderungen zu verursachen töten können.

Man glaube ja nicht, dass die nachfolgenden Gifte *immer* ohne anatomische Veränderungen zu verursachen wirken; sie können vielmehr unter Umständen recht erheblich die Gewebe, namentlich des Gehirns, Herzens, der Leber und Niere alterieren. Dies gilt besonders, falls die Intoxikation subakut oder chronisch verläuft. Da jedoch bei schnellem Verlauf der Tod erfolgen kann, ohne dass solche Veränderungen eingetreten wären, so scheint es mir richtig, gerade unter Betonung des letzteren Punktes diese Gifte in eine noch immer erheblich grosse Abteilung zusammenzufassen, welche naturgemäss sich in zwei Gruppen gliedert, nämlich in die der Cerebrospinalgifte und der Herzgifte. Je weiter wir in der mikroskopischen Pharmakopathologie kommen, desto häufiger werden wir akute Veränderungen bei den Giften beider Gruppen nachzuweisen im stande sein, wo wir bisher solche nicht einmal ahnten. Ja es steht zu hoffen, dass wir *dereinst bei allen Giften mikroskopische Veränderungen einzelner Gewebe werden wahrnehmen können.*

I. Gifte des Cerebrospinalnervensystems.

Da das vorliegende Buch nach keiner Richtung hin eine Arzneimittellehre ersetzen soll, so übergehen wir viele Punkte, welche in jedem Lehrbuche der genannten Disziplin zu finden sind, falls sie nicht unbedingtes toxikologisches Interesse haben, mit Stillschweigen, oder wir berühren sie wenigstens nur kurz. Wir beginnen unsere Gruppe mit den narkotisch wirkenden Giften und müssen daher zunächst kurz auf die *Theorien der Narkose* eingehen.

Da die narkotisch wirkenden Arzneimittel und Gifte chemisch in ganz verschiedene Gruppen gehören, ist es schwierig zur Erklärung der Wirkung allgemeingültige chemische Erklärungsweisen zu finden. Für die Alkohole, Aether, Aldehyde, Ketone und verwandte Substanzen

nahm Schmiedeberg an, dass die Kohlenwasserstoffgruppen das Wirksame seien. Viele andere Autoren, von denen ich Albanese & Parabine sowie S. Fränkel nenne, sehen nur in den Aethylgruppen einen die narkotische Wirkung der verschiedensten Substanzen teils bedingenden, teils vermehrenden Faktor. In den Halogenverbindungen soll nach Binz das Chlor, Brom oder Jod durch Aktivierung des Sauerstoffes die Narkose herbeiführen. Hans Meyer sieht in der Narkose das Resultat eines Wettstreites, den Wasser und Narkotikum entsprechend ihren wirksamen Massen um gewisse wesentliche Zellbestandteile, zu denen beide eine Affinität besitzen, führen. Solche Zellbestandteile sind die Lecithine, Protagone, das Jekorin. Es werden also diese für die gesunde Funktion des Protoplasmas wichtigen Stoffaggregate, indem sie das Gift lösen bezw. sich im Gifte lösen, in ihren normalen Mischungs-, Lösungs- und Einwirkungsverhältnissen zu den übrigen Zellbestandteilen alteriert. Die wesentlichste Vorbedingung eines Narkotikums ist also seine „Lipoidlöslichkeit". Da, wie wir S. 718 gesehen haben, auch die roten Blutkörperchen reich an Lipoiden sind, so kann man für ganze Gruppen der Narkotika voraussagen, dass sie bei grossen Dosen hämolytisch wirken werden. L. Hermann hat diese Wirkung des Chloroforms, Aethers etc. schon vor Jahrzehnten erkannt und betont. Meyer hat gestützt auf eigene Untersuchungen und auf solche seines Schülers Baum seine Theorie in gewisse Sätze zusammengefasst, auf die wir unten noch zu sprechen kommen werden. Natürlich sind auch gegen diese Theorie Einwände möglich; aber sie ist bisher die fruchtbarste von allen gewesen und verdient weiteren Ausbau. An ihr und ihrem Ausbau hat Overton einen beachtenswerten Anteil. Seine „Studien über die Narkose" enthalten sehr vieles, was ich hier eigentlich sagen möchte und sagen sollte. Mit ihm möchte ich betonen, dass die Mehrzahl aller gemachten Versuche sich auf niedere Tiere beziehen, während gerade für das wichtigste aller Narkotika, das Morphin, ein Umstand hinzukommt, der bisher allen chemischen Theorien spottet, nämlich dass es auf niedere Tiere unendlich viel schwächer und z. T. qualitativ ganz anders als auf den Menschen wirkt, während seine Lipoidlöslichkeit für erwärmte Kaulquappenzellen und Menschenzellen nicht wesentlich verschieden ist. Overton hat, da er nicht Mediziner, sondern Botaniker ist, in dankenswerter Weise mehr als 50 Narkotika und Antipyretika an Pflanzenzellen geprüft und gefunden, dass ungefähr dieselben Konzentrationen, welche die Protoplasmaströmung bei Algen zum Stillstand bringen, auch deren Kohlensäurezerlegung am Lichte fast ganz aufheben. Man sieht, es handelt sich um eine allgemeine Lahmlegung der Funktionen des Protoplasmas. Infolgedessen stellen auch Flimmerzellen unter dem Einfluss dieser Mittel ihre Bewegungen ein. Der verminderten Kohlensäurezerlegung durch Pflanzenprotoplasma entspricht aber keineswegs durchweg verminderte Kohlensäurebildung durch die Zellen narkotisierter Tiere; bei Chloroform ist sogar vermehrter Stoffzerfall nachgewiesen worden. Ich lasse jetzt eine von Overton gegebene Zusammenfassung seiner und Meyers Theorie in einigen Sätzen folgen.

1. Die Narkotika lassen sich in zwei Hauptgruppen einteilen, in die gegen Lakmus indifferenten und in die basischen Narkotika.

Die beiden Gruppen sind indessen durch Uebergänge miteinander verbunden.

2. Alle Narkotika, ob indifferente oder basische, dringen mehr oder weniger leicht in die unversehrten Pflanzen- und Tierzellen ein, die grosse Mehrzahl derselben ausserordentlich schnell. Ebenso können sie aus den lebenden Zellen leicht wieder heraustreten, sobald die Konzentratien des Narkotikums in dem umgebenden Medium erniedrigt wird.

3. Die indifferenten Narkotika wirken in erster Linie in der Weise, dass sie in die lecithin- und cholesterinartigen Bestandteile der Zellen übergehen und hierdurch den physikalischen Zustand dieser „Gehirnlipoide“ („Plasmalipoide“) so verändern, dass diese entweder selbst ihre normalen Funktionen innerhalb der Zelle nicht mehr vollziehen können oder störend auf die Funktionen anderer Zellenbestandteile wirken.

4. Die narkotische Kraft eines indifferenten Narkotikums wird vorwiegend bestimmt durch die Grösse seines Teilungskoeffizienten zwischen Wasser (resp. den wässerigen Säften des Organismus) und den Gehirn-Lipoiden (Plasma-Lipoiden) als Lösungsmittel.

5. Dem Satze 4 entsprechend nimmt in den verschiedenen homologen Reihen die narkotische Kraft einer Verbindung mit der Länge ihrer Kohlenstoffkette zunächst schnell zu. Wenn aber, wie bei den höchsten Gliedern der Ketten, die absolute Löslichkeit in den „Gehirnlipoiden“ unter ein bestimmtes Minimum sinkt, kann die Verbindung nicht mehr als Narkotikum dienen, trotz der ausserordentlichen Grösse ihres Teilungskoeffizienten $\frac{\text{Gehirnlipoide}}{\text{Aq.}}$.

6. Von den isomeren Alkoholen, Estern etc. ist die Verbindung mit der am wenigsten verzweigten Kette das stärkste, die Verbindung mit der am meisten verzweigten Kohlenstoffkette das schwächste Narkotikum, was wieder eine Folge von Satz 4 darstellt.

7. Der Eintritt einer Hydroxylgruppe in ein Molekül an Stelle eines Wasserstoff- oder Halogenatoms setzt die narkotische Kraft der Verbindung stark herab, was in noch potenzierterem Masse für den Eintritt von zwei oder mehr Hydroxylgruppen in das Molekül gilt. Wird aber der Wasserstoff der Hydroxylgruppen durch eine Alkylgruppe ersetzt, so fungieren die entstehenden Verbindungen wieder als starke Narkotika. Auch die Phenoläther sind starke Narkotika. Diese Aenderungen in der narkotischen Kraft einer Verbindung nach verschiedenen Substitutionen stehen ebenfalls mit Satz 4 im Zusammenhang.

8. Die stärksten Narkotika sind die Verbindungen, die gleichzeitig eine sehr geringe Löslichkeit in Wasser mit einer sehr hohen Löslichkeit in Aether, Olivenöl oder genauer in den „Gehirnlipoiden“ kombinieren. Phenanthren z. B., das erst in ca. 200000 Teilen Wasser, aber in Olivenöl leicht löslich ist, narkotisiert Kaulquappen noch in einer Konzentration von 1 : 1500000 (Chloroform erst in einer Konzentration von 1 : 6000).

9. Aether narkotisiert Menschen, Säugetiere, Kaulquappen und Entomostraken bei ungefähr derselben Konzentration

im Blutplasma, nämlich bei 1 : 400; für Chloroform liegen die Verhältnisse analog, nur dass die erforderliche Konzentration hier 1 : 4500 bis 1 : 6000 beträgt. Wahrscheinlich wird dasselbe annähernd auch bei anderen relativ rein wirkenden (d. h. von Nebenwirkungen freien) indifferenten Narkotika der Fall sein. Dagegen werden die verschiedenen Gruppen der Würmer meistens erst von den doppelten bis dreifachen Konzentrationen der indifferenten Narkotika als die zur Narkose von Kaulquappen erforderlichen narkotisiert. Zur Narkose von Pflanzenzellen, Protozoen, Flimmerzellen etc. sind meistens 6—10fach höhere Konzentrationen der indifferenten Narkotika erforderlich als zur Narkose von Kaulquappen; nur bei solchen indifferenten Narkotika, die in Wasser leichter löslich sind als in Olivenöl, wie z. B. bei Methyl- und Aethylalkohol oder bei Aceton, ist der Unterschied dieser Konzentrationen bedeutend geringer.

10. Amphibien, Insekten etc. werden unter gewöhnlichen Bedingungen bei einem bedeutend geringeren partiellen Drucke der flüchtigen indifferenten Narkotika in der Inspirationsluft vollständig narkotisiert als Säugetiere oder Vögel. Diese Erscheinung hängt damit zusammen, dass bei einem gegebenen partiellen Druck des Narkotikums das Blut viel grössere Mengen des Narkotikums bei niedriger als bei höherer Temperatur aufnimmt.

11. Die organischen Antiseptika (Karbolsäure, die Kresole, Thymol etc.) stimmen mit den indifferenten Narkotika darin überein, dass sie äusserst leicht in die lebenden Zellen ein- und austreten; sie gehen auch z. T. in die Gehirnlipoide über, besitzen aber ausserdem die Fähigkeit, mit den Zellenproteinen Verbindungen einzugehen. Zwischen indifferenten Narkotika und Antiseptika sind alle denkbaren Verbindungsglieder vorhanden. Vielfach handelt es sich bloss um die Konzentrationsfrage, ob eine Verbindung als Narkotikum oder Antiseptikum zu bezeichnen ist. Auch die Antipyretika und indifferenten Narkotika sind durch Uebergänge miteinander verbunden.

12. Die typischen basischen Narkotika (und die Alkaloide überhaupt) scheinen salzartige Verbindungen mit den Zellenproteinen einzugehen, Verbindungen, die sich im Zustande der Dissoziation befinden und durch Herabsetzen der Konzentration der betreffenden freien Basen in dem Blutplasma weiter dissoziiert werden. Die Gleichgewichtszustände werden aber bei der Entgiftung im allgemeinen viel langsamer erreicht als bei den indifferenten Narkotika. Die meisten basischen Verbindungen von sehr geringer Alkalescenz wirken (wenigstens bei Kaulquappen) hauptsächlich nach Art der indifferenten Narkotika.

Lit. E. Ludwig, Allgem. med. Central-Ztg. 1895, p. 103 (über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung). — Kionka, Narkose, in Eulenb. Realenc. Bd. **16**, 1898, p. 425. — H. Meyer, Sitz.-Ber. der Ges. zur Beförd. d. ges. Naturwiss. in Marburg, Sitzung vom 18. Jan. 1899; Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 109. — Fritz Baum, ebenda Bd. **42**, p. 119. — C. Binz, B. kl. W. 1900, Nr. 40 (Säkulurartikel über Schlafmittel). — H. Kionka, Arch. internat. de Pharmacod. Bd. **7**, 1900, p. 475; Encyklop. Jb. Bd. **9**, 1900, Artikel: Narkose. — E. Overton, Studien über die Narkose, zugleich ein Beitrag zur allgem. Pharmakologie. Jena 1901. — Sigm. Fränkel, Die Arzneimittelsynthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chem. Aufbau u. Wirkung. Berlin 1901.

1. Chloroform.

Das Chloroform ist Trichlormethan $CHCl_3$. Es bildet eine klare, farblose, flüchtige, an der Luft und am Licht zersetzliche Flüssigkeit. Um es haltbarer und für den Arzt dadurch brauchbarer zu machen, wird in deutschen Apotheken 0,7—1,0% Alkohol zugesetzt. Drei durch Patent geschützte und von vielen Aerzten dem offizinellen Präparate vorgezogene Sorten sind das Chloralchloroform, das Salicylidchloroform und das Eischloroform. Indem ich wegen aller diese Sorten betreffenden Einzelheiten auf mein Lehrbuch der Pharmakotherapie (S. 449) verweise, bemerke ich hier nur, dass bei schlechtem Aufbewahren auch diese Präparate sich zersetzen, und dass bei guter Aufbewahrung und richtiger Handhabung das Chloroform unserer Apotheken nichts zu wünschen übrig lässt. Von Verunreinigungen, welche in nicht aus der Apotheke bezogenen Sorten vorkommen könnten, nenne ich Spuren freier Säuren, Phosgen, Chlor, Fuselöle, Aethylidenverbindungen, Aethylenchlorid, gechlorte Amylverbindungen, Aldehyd etc. In den letzten Jahren ist festgestellt worden, dass auch absolut reines Chl. in ungeschickt konstruierten Inhalationsapparaten sich rasch zersetzen kann. Dass bei Gasbeleuchtung die Dämpfe des Chl. verbrennen und reizende Produkte liefern, ist schon S. 888 besprochen worden.

Aet. Seit das Chl. in den Arzneischatz aufgenommen worden ist, hat es nicht an üblen Zufällen, ja an schweren Vergiftungen und Todesfällen gefehlt, welche namentlich bei der Inhalation, seltener bei innerlicher Darreichung vorgekommen sind. In früheren Zeiten hatte man ein Recht, dieselben meist auf giftige Verunreinigungen zu schieben; jetzt trifft diese Erklärung kaum noch je zu. Eine zweite Gruppe von Fällen kommt auf ungeschickte Handhabung und ungenaue Dosierung. Diese Gruppe ist recht gross. Eine dritte Gruppe betrifft unvorhergesehene üble Zufälle oder Komplikation durch Krankheiten, namentlich des Herzens und der Gefässe. Eine vierte Gruppe endlich kam zu stande, obwohl alle vorher genannten Momente ausgeschlossen waren. Hier ist eben die relativ grosse Giftigkeit des Chl. dem Aether gegenüber als Schuld anzusprechen und gerade dieser Umstand hat das Chl. immer mehr aus der Praxis der Chirurgen verdrängt.

Stat. Von umfassenderen kasuistischen Arbeiten seien erwähnt die bis 1886 im Brit. med. Journ. erschienenen Jahresstatistiken von E. H. Jacob; ferner eine Zusammenstellung der Chloroformvergiftungen im Zeitraume von 1876—1885 inkl. von Kappeler. Dieser Autor zählt in dieser Zeit 184 tödliche Fälle von Verg. auf. Weiter existiert eine Zusammenstellung von 40 ausführlich referierten Chloroformtodesfällen aus der Zeit von 1876—1890 von J. Bornträger, der auch verschiedene statistische Angaben aus der Chloroformliteratur beigegeben sind. In dieser Arbeit wird die Zahl aller bis jetzt an Chloroform Gestorbenen auf 400 geschätzt. Mein Schüler Koppel konnte 262 Mitteilungen über Chloroformverg. aus den Jahren 1880 bis 1889 zusammenstellen. Von Kappelers Fällen starben 47,7%

schon vor Eintritt der vollen Narkose. Nach der zweiten Auflage von Eulenburgs Realencyklopädie kommen bis zum Jahre 1890 auf 1000 Narkosen 1—1,5 Todesfälle, nach Richardson 1 auf 2500 bis 3000 Narkosen, nach Gurlt 1 auf 2614, nach Julliard 1 auf 3258, nach Lyman sogar nur 1 auf 5860 Narkosen. Auf dem Chirurgenkongress des Jahres 1894 berichtete Gurlt über die Statistik der letzten vier Jahre. Danach standen ihm hauptsächlich aus den Ländern deutscher Zunge Berichte über 163 493 Narkosen zur Verfügung mit im ganzen 61 Todesfällen, also 1 : 2680. Für die einzelnen Mittel war das Verhältnis das folgende: Chloroform 1 : 2655, Chl. mit Aether 1 : 8014, Billrothsche Mischung 1 : 4890, Bromäther 1 : 3662, Aether allein 1 : 26 268. Aether ist demnach 10mal ungiftiger als Chloroform. Seitdem hat sich das ungünstige Ergebnis für das Chl. nicht verbessert, so dass wir annehmen müssen, das Chl. ist in der That auch in den Händen des geschicktesten Chirurgen und bei völliger chemischer Reinheit nicht so ungefährlich wie der Aether. In welchen Fällen es dem Aether trotzdem vorzuziehen ist, werden wir unten besprechen. Von Vergiftungen durch innerlich eingenommenes Chl. liegen nach einer soeben gelieferten Zusammenstellung von Ernberg 48 Fälle vor, von denen nur 28 zur Genesung geführt haben. Mehrfach handelte es sich um Selbstmord.

Die **Dos. let.** war selbstverständlich eine sehr wechselnde. Während die Einatmung aus einer Maske, auf welche nach und nach 50—100 g Chl. gegossen worden waren, von manchen Patienten ohne dauernden Schaden ertragen wurde, veranlasste die Einatmung von Dosen unter 10 g, ja selbst die von 1,5—2,5 g ausnahmsweise den Tod. Drei Umstände sind es, welche die bei Inhalation tödliche Dose herabdrücken, nämlich Verunreinigung des Chl., ungeschickte Darreichung, Krankheiten des Patienten. Innerlich wurden in einem von J. Oliver 1882 mitgeteilten Falle 99 g Chl. überstanden; in einem von Marfean 1892 beobachteten wurden 60 g und in einem von v. Jaksch beschriebenen 40 g überstanden. Die niedrigste sicher beobachtete letale innerliche Dose ist 3 g bei einem 4jährigen Kinde.

a) Akute Vergiftung.

Wirk. Um die Frage zu entscheiden, welchen Anteil an der Wirk. des Chl. der Chlorgehalt desselben hat, müssen wir es mit dem Methan CH_4, dem Chlormethyl CH_3Cl und dem Tetrachlormethan CCl_4 vergleichen. Setzt man das Narkotisierungsvermögen des Chl. gleich 100, so ist nach Kionka das des Tetrachlormethan 50, das des Chlormethyl 25 und das des Methans 0. Aus diesen an Warm- und Kaltblütern gewonnenen Ergebnissen ersehen wir, dass der Chlorgehalt zwar am Zustandekommen der narkotischen Wirkung bei diesen Substanzen unbedingt mit beteiligt ist, dass er jedoch keineswegs proportional der Anzahl der in das Sumpfgas eingeführten Chloratome ist. Die oben gegebenen Verhältniszahlen entsprechen übrigens auch den Wirkungen dieser Stoffe auf Atmung und Blutdruck. Den Einfluss des Chlorgehaltes narkotischer Stoffe auf die uns hier ganz besonders interessierende lähmende Wirkung aufs Herz

hat Zoepffel für eine Reihe von Stoffen vergleichend am ausgeschnittenen überlebenden Froschherzen untersucht. Danach beträgt der Gehalt der Nährlösung in Grammen pro Liter, welcher gerade noch das Herz zum Stillstand bringt, beim Chloroform 1,26, beim Aethylchlorid 1,60, beim Methylenchlorid 3,95, beim Propylchlorid 3,95, beim Propyläther 5,58, beim Bromäthyl 13,92, beim Methylendiäthyläther 13,32, beim Urethan 22,40, beim Aether 28,44 und beim Alkohol 94,09. Diese Versuchsreihe muss allerdings auch noch am Warmblüterherzen ausgeführt werden, wird hier aber vermutlich ganz ähnlich ausfallen wie am Froschherzen. Als Ersatz dafür kann eine sehr exakt ausgeführte Versuchsreihe von Pohl gelten, worin dieser einerseits den Gehalt des Blutes warmblütiger Tiere an Chl. bestimmte, welcher nötig ist, um Narkose herbeizuführen, und anderseits den Gehalt des Blutes an Chl., welcher die Tiere tötet. Er fand letzteren noch unter 1,0 pro Liter Blut. Diese Angabe, welche die Richtigkeit der Zoepffelschen Versuche bestätigt, genügt, um die Frage, ob der Aether für das Herz ungefährlicher ist als das Chl. zu entscheiden: Der Aether ist für das Herz 25mal ungiftiger als das Chloroform. Da Sumpfgas auf das Herz gar nicht einwirkt, ist also der Eintritt des Chlors das die schädigende Herzwirkung bedingende. Aber auch hier ist die Stärke der Herzwirkung nicht der Anzahl der Chloratome proportional, denn das zwei Chloratome enthaltende Methylenchlorid wirkt nicht stärker als das Propylchlorid, welches nur ein Chloratom enthält. Die grosse Giftigkeit des Chloroforms für das Herz zwingt uns, bei der Inhalation die geringste Konzentration desselben in der Luft, welche eben noch das Bewusstsein und die Empfindung lähmt, zu wählen. Auf verschiedene Weise haben Snow in England, Paul Bert in Frankreich, Kronecker und seine Schüler in der Schweiz, Dreser, Kionka und andere dies experimentell geprüft und mit den für Aether in Betracht kommenden Verhältnissen verglichen. Dabei ergab sich, dass ein Gehalt der Luft von 0,5 bis 1,3% Chl. eine gute Narkose macht. Schmiedeberg giebt 1,1 bis 1,6 Volumprozent an. Eine auch nur geringe Steigerung über die genannten Grenzen wirkt bereits toxisch. Beim Aether sind viel grössere Konzentrationen erlaubt; zu Anfang müssen sogar über 4% desselben in der Luft vorhanden sein, falls überhaupt Narkose erzielt werden soll. Um diese Konzentrationen nicht zu überschreiten, soll nach Lichtenauer bei der Chl.-Narkose nicht über 0,5 g pro Minute und bei der Aethernarkose nicht über 2,0 g pro Minute zugeführt werden, und zwar sind diese Mengen nur tropfenweis aufzuträufeln. Bei geeigneter Konzentration in der Luft bezw. in betreffender Flüssigkeit gelingt es auch, isolierte tierische und pflanzliche Zellen (Flimmerzellen, Leukocyten, Hefezellen, Sporen, Algen) zeitweise bezw. dauernd zu lähmen. So erklärt sich die Anwendung des Chloroformwassers, d. h. der etwa 1%igen Lösung als Antiseptikum, wo es z. B. gilt Enzymwirkungen zu studieren, aber Bakterienwirkung anzuschliessen. Leider stellen nicht alle Mikroben unter Einwirkung von Chl.-Wasser ihre Tätigkeit bei 38° C. ein. Nach Binz verläuft die lähmende Wirkung auf Ganglienzellen mit einer, natürlich nur schwach ausgesprochenen Koagulation des Protoplasmas dieser Zellen durch Chl. In der That gelingt es, gelöste Eiweissstoffe durch Chl.

zur Abscheidung zu bringen (Salkowski). Aus gelöstem Blutfarbstoff, sowie aus gelöstem MetHb wird dabei nach Takayama KatHb, welches als ziegelrotes Pulver ausfällt. Ich verweise betreffs des KatHb auf das S. 815 Gesagte. Bei der Chl.-Inhalation geht das Chl. aus der Atemluft nach rein physikalischen Gesetzen zunächst ins Blutplasma und von hier aus in die roten Blutkörperchen über, in welchen es vermöge seiner Lipoidlöslichkeit (vergl. S. 894) in grossen Mengen aufgespeichert werden kann. Durchleiten von Luft treibt es aber aus dem Blut völlig wieder aus. Stromafreie Lösungen von Hämoglobin lösen das Chl. in nicht stärkerem Grade, als Wasser es thut; Suspensionen von Stromata in Wasser lösen jedoch ebenso wie Blut das Chl. viel stärker, als Wasser es thut. Alle diese Thatsachen erklären sich durch die Lipoidlöslichkeit des Chl. Pohl untersuchte quantitativ das Verhalten des Blutes zu Tode chloroformierter Tiere. Er fand, dass solches Blut, das, wie schon erwähnt, kaum 0,1% Chl. enthält, bei weitem nicht mit dem Gifte gesättigt ist, denn das Blut vermag nach ihm 0,62% Chl. zu binden. Drei Viertel dieser Menge sitzt in den roten Blutkörperchen. Auf der Höhe der ungefährlichen Narkose betrug der Chl.-Gehalt des Blutes 0,035%, also nicht viel mehr als den zwanzigsten Teil der Sättigung. Versetzt man im Reagenzglase Blut mit überschüssigem Chl., so tritt Hämolyse und erst bei noch grösseren Mengen KatHb-Bildung ein. Auf die Enden der sensibeln Nerven wirkt das Chl. bei lokaler Applikation auf die Haut und die Schleimhäute reizend ein, was als Brennen und Jucken empfunden wird. Von der Maske ins Auge gefallene Chl.-Tropfen machen heftige Konjunktivitis. Grössere in den Magen gebrachte Chl.-Mengen können nicht nur Gastritis, sondern sogar Nekrose der Magenwandung herbeiführen. Verhindert man auf der äußeren Haut die Abdunstung, so kann Blasenbildung erfolgen. Das Eindringen des Mittels in die Haut wird nicht nur durch seine Flüchtigkeit, sondern auch dadurch begünstigt, dass es die Hautfette löst. Bei der therapeutischen äusserlichen Anwendung will man meist eine sogen. Anaesthesia dolorosa erzielen. Die Resorption des Mittels erfolgt von allen Körperstellen aus. Durch die Reizwirkung auf die Schleimhäute der Respirationswege erklären sich einige der störenden Reflexe, welche im Anfang der Inhalationsnarkose vorkommen können, wie Husten, Speichelfluss, reflektorische Atmungs- und Herzschlagverlangsamung. Die Gefässe überlebender Organe werden von Chl. schon in recht kleinen Dosen, wie ich wiederholt festgestellt habe, durch Lähmung erweitert. Diese Wirkung unterstützt das gleich noch zu besprechende Absinken des Blutdruckes, welches vom vasomotorischen Centrum und vom Herzen ausgeht. Was die Reihenfolge der von der Chl.-Wirkung betroffenen Organe anlangt, so wird nach Flourens zuerst das Grosshirn davon betroffen, dann das Kleinhirn, dann das Rückenmark und dann das verlängerte Mark. Diese Wirkung ist erst eine reizende, dann eine lähmende. Das Blut ist zum Zustandekommen derselben nicht unbedingt nötig; darum gelingt es auch, den Kochsalzfrosch zu chloroformieren (Bernstein, Lewisson). Was das Gehirn anlangt, so setzen die meisten Anästhetika in gleicher Weise die Erregbarkeit der grauen und der weissen Substanz herab. Dies gilt für Chloroform, Aether, Mor-

phin, nach einigen Autoren aber nicht für Chloralhydrat, welches nur die Leitungsfähigkeit und Erregbarkeit der Rinde, nicht jedoch die der weissen Substanz aufhebt, ja dieselbe nicht einmal herabsetzt. Diese merkwürdige Thatsache, welche von Ch. Richet gefunden wurde, ist von Bubnow & Heidenhain, sowie von François-Franck & Pitres durchaus bestätigt worden. Entsprechend der Lähmung des Gehirns sinkt natürlich der Blutdruck; auch das Herz arbeitet schwächer und langsamer. Wodurch schliesslich der Tod erfolgt, ist lange strittig gewesen. Gestützt auf 735 Versuche an Hunden und Affen hat vor 15 Jahren die englisch-indische Heiderabadkommission den von Simpson, Syme, Lister etc. immer vertretenen Satz, dass trotz der grossen Giftigkeit des Chl. für das Herz die Respiration vor dem Herzen gelähmt wird, von neuem aufgestellt. Für geschwächte Herzen, z. B. der Trinker, gilt dieser Satz natürlich nicht. Eine Reihe von Chirurgen wollen den Satz auch für das normale Herz nicht gelten lassen (Buxton). Diesen schliessen sich auch viele Pharmakologen an, während die Akademie der Medizin und die Chirurgische Gesellschaft zu Paris noch 1902 am Ende langer Debatten sich dahin aussprachen, dass Chl. das beste Anästhetikum sei und keinerlei Gefahren für das Herz bedinge. — Ueber das Verhalten der Hirngefässe während der Chloroformnarkose sind wir nur ungenügend unterrichtet. An einem infolge eines Schädelbruches mit Knochendefekt freiliegendem Gehirn ist von einem amerikanischen Forscher während der Narkose eine auffallende Blässe und mit Nachlass der Narkose wieder grösserer Blutreichtum beobachtet worden; ebenso hat Ackermann die Gefässe der Pia mater chloroformierter Kaninchen unter Benutzung der Dondersschen Glasfenstermethode anämisch werden sehen, während Carter an trepanierten Tieren das hyperämische Gehirn in der Narkose sich gewaltsam aus der Schädelöffnung hervordrängen gesehen haben will. Ich kann diese Angabe nicht bestätigen, fand vielmehr bei normalen Narkosen von Hunden mit freigelegter Hirnrinde, die ich als ehemaliger Goltzscher Assistent in sehr grosser Anzahl gesehen und selbst geleitet habe, die Blutfülle des Gehirns eher verringert als vermehrt. Die Körpertemperatur der warmblütigen Tiere und des Menschen sinkt während der Chl.-Narkose und hebt sich erst einige Zeit nach dem Erwachen wieder. Man darf aus diesem Absinken aber nicht auf eine Retardation des Stoffwechsels schliessen. Wie Rudenko nachwies, tritt bei innerlicher Verabfolgung von Chl.-Wasser eine Steigerung des Stoffzerfalls ein, wobei auch der neutrale Schwefel des Harns eine wesentliche Steigerung erfährt. Ken Taniguti und später Leppmann haben die Einwirkung des eingeatmeten Chl. auf den Stoffwechsel untersucht und mit der des Aethers verglichen. Diese Untersuchungen sind dadurch besonders wertvoll, dass sie sich sowohl auf Tiere als auf den Menschen beziehen. Der Harn zeigt nach länger dauernder Chl.-Narkose erstens eine Steigerung der Stickstoffausscheidung als Ausdruck des vermehrten Eiweisszerfalles, zweitens eine Vermehrung des neutralen Schwefels, drittens eine Steigerung des Chloridgehaltes, der sich z. T. allerdings durch Umwandlung des Chl. in Chlorid erklären lässt, viertens eine Vermehrung der Azidität, fünftens einen hohen Gehalt an reduzierenden Substanzen. Bei der Aethernarkose fällt die Stickstoff-, Schwefel-

und Chloridvermehrung wesentlich kleiner aus. Der gesteigerte Eiweisszerfall bezieht sich beim Chl. nicht nur auf Vorratseiweiss sondern auch auf Organeiweiss. So erklärt sich die bei langer oder öfter wiederholter Narkose eintretende Degeneration der roten Blutkörperchen, der drüsigen Organe, des Herzens etc.

Sympt. Nach dem Vorgange von Sanson, Nussbaum u. a. unterscheiden wir beim Menschen, der Chl. einatmet, drei bis vier Stadien der Wirk., die freilich nicht immer deutlich von einander abgetrennt werden können. Das erste Stadium, meist als Initialstadium oder Stadium der noch nicht aufgehobenen Willkür bezeichnet, ist dadurch charakterisiert, dass der Pat. noch bei Bewusstsein ist. Er empfindet eine sich über den ganzen Körper ausbreitende Wärme, Stechen in der Nase, Brennen in der Konjunktiva, Kratzen im Halse, Hustenreiz im Kehlkopf. Dann kommt es zu Kribeln und Prickeln in den Extremitäten, Eingeschlafensein und Pelzigsein in Fingern und Zehen, verminderter Geruchs- und Geschmacksempfindung, Störungen in der Seh- und Hörfähigkeit und des klaren Denkens (Phantasieen, Halluzinationen, Gedankenflucht). Damit beginnt das zweite Stadium, das der Excitation, welches charakteristisch ist durch Irrereden, Lachen, Singen, Weinen, Beten, Wehklagen, oft aber auch durch heftige Jaktationen, Wutausbrüche, furibunde Delirien, ja selbst Konvulsionen. Die Haut ist feucht und warm, das Gesicht gerötet, die Pupillen deutlich verengt, der Spitzenstoss des Herzens verstärkt. Die Schmerzempfindung ist noch keineswegs erloschen, vielmehr reagiert der Chloroformierte auf die geringste Verletzung. Bei nicht an Narkotika gewöhnten Menschen folgt rasch, bei Potatoren langsamer das dritte Stadium, das der Toleranz oder der Depression, welches durch völlige Aufhebung der Sensibilität und der spontanen Bewegung charakterisiert ist. Die Sensibilität erlischt zuletzt an der Conjunctiva bulbi und an der Nasenschleimhaut. Die Muskeln werden in umgekehrter Reihenfolge erschlafft, als sie vorher erregt waren, d. h. zuerst werden die Rumpfmuskeln (mit Ausnahme der Atemmuskeln) gelähmt, dann die der Extremitäten und zuletzt die Masseteren. Athetotische Bewegungen, welche Koblanck beobachtet und als sehr gefahrdrohend bezeichnet hat, sind nach Czempin und nach Frankenburger ohne Bedeutung. Die Funktion der glatten Muskeln wird in diesem Stadium nicht oder wenigstens nicht regelmässig beeinträchtigt; nur bei Kindern und Greisen ist Sphinkterenlähmung häufig. Es besteht völlige Bewusstlosigkeit und tiefer Schlaf ohne Delirien. Alle Glieder sind ohne Widerstand beweglich; die Muskulatur fasst sich schlaff an. Nirgends bestehen Reflexe. Der Puls ist wie im tiefen Schlaf etwas verlangsamt, dabei voll, aber weich; die Respiration ist manchmal oberflächlich, manchmal tief, oft durch Erschlaffung des Gaumensegels schnarchend, an Frequenz verlangsamt. Die Haut ist feucht, die Körpertemperatur erniedrigt (Scheinesson, Simonin). Dieses Stadium genügt für alle Operationen. Wird jetzt die Intensität der Narkose noch gesteigert, so folgt das vierte Stadium, Stadium toxicum, auch Stadium der Paralyse genannt. Dasselbe ist nach Meinung der Heiderabadkommission charakterisiert durch das Ergriffensein der Medulla oblongata und zeigt

sich in Aufhören der Respiration, aber noch nicht der Herzthätigkeit, kaltem, klebrigem Schweiss, starker Erweiterung der bis dahin engen Pupille und bald darauf in starker Pulsverlangsamung als Zeichen der Erstickung. Bei Herzkranken, Trinkern und geschwächten Personen ist in diesem Stadium das Herz stark affiziert und kann jeden Augenblick seine Funktion einstellen. Freilich kann der Tod unter Umständen auch in den ersten drei Stadien durch vorzeitigen Herzstillstand eintreten, selbst wenn es sich um ganz gesunde, kräftige Personen handelt. Die Gründe für diesen Stillstand sind teils in Idiosynkrasie, teils in Herzschwäche (Klappenfehler, Fettherz), teils in reflektorischer Erregung der Herzhemmungsnerven von der Nasenschleimhaut (durch den Reiz des Chloroforms) oder von der kranken Stelle aus (z. B. schon beim Rasieren derselben) gesucht worden. Natürlich kann auch zu geringer Luftzutritt zur Chloroformkappe daran Schuld sein, weil dabei das Herz das Gift in konzentrierterer Form zugeführt bekommt und ihm dann sofort erliegt. In der Regel entwickelt sich das vierte Stadium allmählich aus dem dritten, indem die Atmung nach und nach langsamer und stertoröser wird. Hört, was auch vorkommt, die Atmung, nachdem sie noch eben ganz gut war, plötzlich auf, so darf man meist hoffen, sie durch künstliche Respiration mit reinem Sauerstoff wieder wachrufen zu können, so lange noch Herztöne vorhanden sind. Die nach dem Erwachen im sogen. Stadium der Rekonvalescenz entstehende Nausea ist individuell sehr verschieden, kann aber bei geschwächten Patienten ebenfalls lebensgefährlich werden, wenn diese längere Zeit alles ausbrechen. — Ich habe jetzt noch kurz über die Sympt., welche nach innerlichem Einnehmen von Chl. beobachtet worden sind, zu berichten. Bei kleineren Dosen kommt es zu Uebelkeit, Leibschmerz, Erbrechen. Seit man unser Mittel in Frankreich innerlich in Dosen von 4,0—5,0 als Bandwurmmittel empfiehlt, sind derartige Symptome öfter beobachtet als früher. Falls die Patienten nicht erbrechen, erzeugen diese Dosen einen vielstündigen nicht ungefährlichen Schlaf, da die gleich zu besprechenden Nachwirkungen dabei wie nach protrahierter Narkose auftreten können. In 11 der oben erwähnten 20 letalen Fälle von innerlicher Verg. verfielen die Patienten sehr rasch in Sopor und Koma, aus dem sie überhaupt nicht wieder erwachten. In einem dieser Fälle dauerte die Narkose 30 Stunden. Ein Excitationsstadium ging keineswegs immer dieser Narkose voraus. Während der Narkose werden Atmung und Herzthätigkeit oft mangelhaft; auch kann sich Pneumonie sowie Lungenödem entwickeln. Relativ häufig ist zunächst eintretende Rückkehr des Bewusstseins, aber Entstehung von Nachkrankheiten. Bei Einführung des Chl. in den Magen oder ins subkutane Zellgewebe von Tieren kann schon nach einmaliger Verg. subakuter, ja chronischer Verlauf mit letalem Ausgang eintreten. Einführung in die Venen ruft nach Gosselin schnellen Tod durch Herzstillstand hervor; Einführung in die Arterien veranlasst tetanische Starre der versorgten Muskelpartien.

Die **Sekt.** liefert beim Tod in kurzdauernder Narkose ausser Schlaffheit des eventuell Schaum enthaltenden Herzens und Chloroformgeruch der Organe meist keine Anhaltspunkte für das Zustandekommen

des Herzstillstandes, welche sich auf das Chloroform beziehen liessen. Ueber das Vorkommen von Gasblasen im Blute nach Chl.-Vergift. ist früher viel gesprochen worden. Sehr häufig dürften dieselben erst nach dem Tode durch allzu energische künstliche Atembewegungen entstanden sein. Ihrer chemischen Zusammensetzung nach bestehen sie nicht etwa aus Chloroformdampf sondern der Hauptsache nach aus Stickstoff. Senator stellte 146 Fälle von Chl.-Tod zusammen, bei denen 11 Blasen im Blute aufwiesen, Schauenstein 189 Chl.-Sektionen, von denen 18 Blasen ergaben. Geruch der Leiche nach Chl. ist keineswegs regelmässig vorhanden. Das Herz wird meist in starker Diastole gefunden. Ueber die Veränderung der parenchymatösen Organe und des Herzens bei Menschen, welche nach einmaliger Chl.-Narkose gestorben waren, hat Eug. Fränkel Mitteilungen gemacht. Danach wurden Nieren, Leber, Herz im Stadium der trüben Schwellung und beginnender Verfettung angetroffen. Am stärksten waren die Nieren betroffen und zwar im Labyrinth; hier fand sich ausser den genannten Veränderungen auch Pigmenteinlagerung. Beim Tode durch innerliche Zufuhr von Chl. findet sich Entzündung, Ekchymosierung und Erweichung der Schleimhaut des Magenfundus und des Duodenum, sowie in den Lungen Anschoppung, Pneumonie, Oedem.

b) Nachwirkung, protrahierte akute Vergiftung und chronische Vergiftung.

Nach dem Erwachen aus der Chl.-Narkose ist Abgeschlagenheit, Nausea, Kopfschmerz, Frostgefühl, Müdigkeit, Inkoordination der Bewegungen zwar bei den meisten Menschen vorhanden, verliert sich aber in einigen Stunden. Hier interessieren uns in höherem Grade die Fälle, in welchen die genannten Erscheinungen intensiver oder extensiver auftreten, sowie diejenigen, wo nach scheinbarer kurzer Erholung von neuem Störungen des Wohlbefindens sich einstellen. Bei Potatoren geht das Erwachen zunächst nur unvollkommen vor sich, indem sie zwar aufhören zu schlafen, aber noch längere Zeit wie Betrunkene reden und handeln. Bei Hysterischen kann bald nach dem Erwachen ein hysterischer Anfall einsetzen, der sich in Konvulsionen, masslosem Weinen und Schreien, manchmal selbst als Tobsucht äussert. Bei Kindern hat man nach der Narkose stuporöse Zustände beobachtet. War die Narkose eine sehr langdauernde oder mehrmalige, so kann, wie dies zuerst Casper und Langenbeck beobachtet haben, bei den Patienten tagelang scheinbare Euphorie herrschen, um dann plötzlich zu schwerem Kollaps mit letalem Ausgange zu führen. Experimentelle Untersuchungen von Ungar & Junker, sowie von Strassmann haben hier seinerzeit die erste Grundlage geschaffen, die von Ostertag, Thieme & Fischer, Bastianelli, Bandler etc. erweitert wurde. Das gemeinsame Ergebnis aller dieser Arbeiten ist, dass Tiere der verschiedensten Art, die keinen anderen Schädlichkeiten als einer langdauernden oder wiederholten Narkose durch die reinsten Chloroformsorten ausgesetzt worden waren, noch Stunden oder sogar 1—2 Tage nach dem Aussetzen der Narkose sterben können. Die dem Tode vorangehenden Krankheitserscheinungen bestehen gewöhn-

lich darin, dass nach dem Aufhören der Chl.-Einatmung keine völlige Euphorie eintritt, vielmehr ein Zustand der Benommenheit, Apathie, Depression oder Schwäche zurückbleibt, der gradatim zunimmt und unmerklich zum Tode führt. Vereinzelt können auch Exaltationserscheinungen vorkommen. Bezüglich der Disposition zu einer solchen tödlichen Nachwirkung bestehen nach Strassmann insofern zwischen den einzelnen Tierarten Verschiedenheiten, als Hunde und Katzen am meisten, Meerschweinchen und Tauben weniger, noch weniger Ratten und am wenigsten Kaninchen dazu disponieren. Immerhin gelang es Offergeld zu zeigen, dass auch Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen nach längerer Narkose mit Chl. zwar erwachen, aber nach 48 bis 60 Stunden an sogen. Fettdegeneration von Herz, Leber und Niere zu Grunde gehen. Auch fast alle anderen Experimentatoren fanden bei ihren Versuchstieren und die pathologischen Anatomen an Patienten, welche in der Nachwirkung nach der Narkose starben, analoge Befunde. Lengemann konnte feststellen, dass auch die modernsten und technisch vollkommensten Apparate, welche zur Narkose verwandt werden können, daran nichts ändern, denn diese Nachwirkungen hängen eben nicht von unvollkommener und ungeschickter Methodik ab, sondern sind die natürliche Folge langdauernder oder wiederholter Chl.-Wirkung. In Fortsetzung der Untersuchungen von Rosenfeld zeigte Rubow, dass bei chemischer Untersuchung sich in solchen scheinbar verfetteten Chl.-Organen nur eine sehr unbedeutende oder gar keine Zunahme des Fettgehaltes und keine Abnahme des Lecithingehaltes, welche etwa auf Zerfall in Fett hindeutete, nachweisen lässt. Er vermutet, dass lediglich die Abnahme der Alkalescenz der Gewebssäfte hinreichend ist, um das normalerweise feinkörnig verteilte Fett zu grösseren Tropfen zusammenfliessen zu lassen und dadurch sichtbar zu machen. Dass rote Blutkörperchen zerfallen, und dass man demgemäss Hämosiderin und Gallenpigment in verschiedenen Organen von Tieren und Menschen, welche an der Nachwirkung der Narkose gestorben sind, finden kann, unterliegt keinem Zweifel. Ueber das Verhalten der Leukocyten und des Knochenmarkes sind wir durch Lengemann unterrichtet. Die Zahl der polynukleären Leukocyten des Blutes steigt beträchtlich an, während das Knochenmark daran verarmt und statt dessen reicher an Blut wird. Auf dieses Stadium der Hyperämie des Markes folgt eine starke Vermehrung der Parenchymzellen des Markes (Leukocyten, Normoblasten, Riesenzellen). Wright untersuchte die Wirkung des Chl. auf die Neuronen von Kaninchen und Hunden und fand, dass sowohl im Gehirn als im Rückenmarke die Ganglienzellen ihr Aussehen ändern. Die Zellkörper zeigen vorwiegend eine Rarefikation der Nisslschen Körperchen (vergl. Bd. I, S. 117), und die Protoplasmafortsätze finden sich im sogen. moniliformen Zustande.

Bei den Patienten, welche Chl. innerlich genommen hatten und nicht während der Narkose gestorben waren, waren Nachwirkungen fast regelmässig vorhanden und zwar Leibschmerzen, Brechdurchfall, ulzeröse Gastritis. Auch Entleerung von Blut per os und per anum ist mehrfach beobachtet worden. Alsdann kam es meist zu Ikterus, Albuminurie und Leberschwellung, sowie vereinzelt auch zu alimentärer Glykosurie. Mehrfach bildete sich Pneumonie aus. Gleichgültig,

welche Symptome vorhanden waren, es erfolgte mehrfach nach 3 bis 12 Tagen der Tod. Die Sektion ergab im Ernbergschen Falle, abgesehen von den Reizungserscheinungen der ersten Wege, Tigrolyse der Ganglienzellen des Gehirns (vergl. Bd. I, S. 117).

Zum Schluss sei erwähnt, dass Tiere und Menschen sich an Chloroformatmen gewöhnen können, so dass sie immer grössere Dosen brauchen, um Wirkungen zu verspüren. Schliesslich tritt ein Bedürfnis nach dem Narkotikum ein. Die unausbleibliche Wirkung ist eine chronische Vergiftung, welche in ihren Symptomen an Chloralismus und Morphiophagie erinnert. In einem von Kornfeld beschriebenen Falle kam es zu psychischer Depression, Mattigkeit, Tremor der Hände, Pupillenenge. In anderen Fällen (Browning, Rehm) traten nervöse Reizbarkeit, Appetitlosigkeit, Verfolgungswahn, Tobsucht, melancholisches Irresein und Oedeme ein. Die psychischen Symptome können periodisch auftreten.

Ther. Wo man mit lokaler Anästhesie auskommen kann, meide man die Narkose. Wo Narkose nicht zu umgehen ist, ziehe man, falls nicht gerade ein Lungenleiden vorliegt, Aether oder eins der noch zu nennenden Gemische dem Chl. vor. Beim Bestehen von Herzkrankheiten, Gefässkrankheiten, Trunksucht, grosser Schwäche mache man, falls durchaus Chl. benutzt werden soll, den Patienten bezw. seine Angehörigen auf die Gefahr aufmerksam, die eigentlich den Gebrauch von Chl. kontraindiziert. Die Narkose ist in hohen luftigen Räumen unter möglichster Meidung von offenen Gasflammen vorzunehmen. Der Magen des Patienten soll leer sein. Zur Ausführung der Narkose empfiehlt sich einer der modernen Apparate, welcher eine automatisch geregelte, den Bedürfnissen des Falles nach variierbare Zufuhr von Chl.-Dampf und Sauerstoff ermöglicht und im Falle einer Verg. sofort zur Atmung von Sauerstoff ohne Chl. benutzt werden kann. Fr. Kuhn will die Zufuhr des Gemisches bezw. des reinen Sauerstoffes mittels Intubation ausgeführt wissen. Für die Landpraxis ist jedoch zunächst die alte Methode der tropfenweisen Zufuhr aus einer über die Maske gehaltenen Tropfflasche noch nicht zu umgehen. Man verfahre dabei aber quantitativ und übersteige nicht die S. 898 erwähnte Dose. Ferner öffne man vorher alle beengenden Kleider und lege Apparate zum Vorziehen der Zunge zurecht. Wo ein elektrischer Apparat zu haben ist, da stelle man ihn bereit, um eventuell Reizung des Phrenicus oder elektrische Pinselung der Fusssohlen zur Anregung der etwa stockenden Atmung vorzunehmen. Wenn möglich, sorge man für mehrere geschulte Assistenten und sonstiges Hilfspersonal. Ist der Kranke sehr ängstlich, so kann zur psychischen Beruhigung eine vorhergehende Morphiuminjektion (0,005—0,010 g) sehr nützlich sein (Dastre, Aubert). Um reflektorische Herzverlangsamung und -abschwächung zu vermeiden, kann man 0,0005 g schwefels. Atropin oder bromwasserstoffs. Skopolamin der Injektion zufügen. Man benutze ein möglichst frisches Chloroform. Ueber die Verunreinigungen rede ich hier nicht nochmals, sondern verweise auf S. 896. Man muss daher das Chl. stets in kleinen dunklen Flaschen, welche bis oben voll und gut verschlossen sind, kühl und vor Licht geschützt aufbewahren. Die

Zersetzlichkeit am Licht und an der Luft teilen alle Chl.-Sorten. R. du Bois-Reymond, welcher seinerzeit die beim Auskrystallisieren des Pictetschen Chloroform aus Handelschloroform in der Kälte zurückbleibende Mutterlauge physiologisch untersuchte, will gefunden haben, dass dieselbe die Atmung lähmt, den Blutdruck erniedrigt und die Pulsfrequenz herabsetzt. Das jetzt offizinelle Chl. enthält solche Giftsubstanzen aber nicht mehr. Man unterbreche die Inhalation, wenn der zur Operation nötige Grad der Empfindungslosigkeit eingetreten ist, um die Zufuhr erst bei erwachendem Bewusstsein wieder fortzusetzen. Man sorge für genaue Ueberwachung des Pulses und der Respiration, um sofort bei eintretender Unregelmässigkeit etc. mit der Narkose aufzuhören und methodische Herzkompressionen und künstliche Atmung mit Sauerstoff auszuführen. Unter den Methoden derselben kommen rhythmische Traktionen der Zunge mit in Betracht. Ausser der künstlichen Atmung kommen Besprengungen mit kaltem Wasser, Frottieren, Kampferinjektionen als Wiederbelebungsmittel zur Verwendung. Ueber Elektricität wurde schon gesprochen.

Der **Nachw.** des Chl. in der Leiche gelang bisher nur ausnahmsweise, da dasselbe im Organismus zum Teil zu Chloriden verbrannt (nach Zeller zu 66%), zum Teil mit der Respirationsluft schnell wieder ausgehaucht wird. Nach Büdinger gelingt der Chl.-Nachw. in der Ausatmungsluft der Patienten in der Regel noch 24 Stunden nach der Narkose; in 5 Fällen gelang er noch am dritten, in 2 Fällen am vierten und in einem Falle sogar am fünften Tage nach der Narkose. Die Retention des Chl. kommt nach Büdinger vor allem durch den Schleim der Respirationswege zu stande. Da das dem Chl. chemisch nahe verwandte Chloralhydrat im Organismus in eine gepaarte Glukuronsäure übergeht, hat man auch bei Chloroformierten nach einer solchen im Harn gesucht. In der That besitzt der Harn solcher Patienten reduzierende Eigenschaften, die nicht von unverändertem Chloroform herrühren, da sie auch nach Austreibung dieser Chloroformspuren durch einen Luft- oder Wasserstoffstrom bestehen bleiben. Der exakte Nachweis, dass diese Reduktionskraft des Harns auf einer gepaarten Glukuronsäure beruht, ist jedoch noch nicht erbracht, und selbst, wenn er noch erbracht werden sollte, könnte es sich nur um Spuren einer solchen Säure handeln. — Zur Abscheidung von unverändertem Chloroform aus Organbrei, Mageninhalt, Harn etc. kann man im Wasserstoffstrom destillieren. Spica & Todeschini empfehlen Destillation auf einem mit Chlornatrium gesättigten Wasserbade. Das Destillat kann man über Chlorkalcium rektifizieren. Bei Anwesenheit von nur kleinen Mengen bleibt das Chl. im Destillat in Wasser gelöst; bei grösseren Mengen und nach der Rektifikation scheidet es sich in Form schwerer Tropfen ab.

Reaktionen. 1. Mit Anilin und alkohol. Kalilauge erwärmt entsteht durchdringender Isonitrilgeruch. 2. Mit wenig β-Naphtol und starker Kalilauge erwärmt entsteht Blaufärbung. 3. Mit Resorcin und überschüss. NaOH erwärmt Rotfärbung, durch Säure aufgehoben; mit wenig NaOH und viel Resorcin prächtige grüne Fluorescenz. 4. Thymol kann zu einer analogen Reaktion verwendet werden. 5. Fehlingsche Lösung wird reduziert. 6. Die Flamme chloroformhaltigen Wasserstoffs färbt Kupferdraht grün bis blaugrün. 7. Durch Zink und Schwefelsäure erfolgt Reduktion zu Chlorid, das durch $AgNO_3$ nachweisbar ist, während Chloroform kein Chlorsilber ausfallen lässt. 8. Kippenberger leitet die Dämpfe durch ein glühendes Rohr, wobei am kälteren Teil sich lange Nadeln von Perchlorbenzol abscheiden; die ausserdem gebildete Salzsäure wird durch $AgNO_3$, das freie Chlor durch Braunfärbung von Jodkaliumlösung nachgewiesen. 9. Schmiedeberg leitet die mit glühendem Bimsstein in Berührung gewesenen Dämpfe über Aetzkalk, wobei Chlorkalcium gebildet wird, nachweisbar durch $AgNO_3$ (quantitativ). 10. Fügt man zu 0,5 ccm einer 5%igen alkohol. Thymollösung 1 Tropfen Chl. und etwas KOH und kocht, so entsteht eine rote Farbe. Setzt man 1 ccm Schwefelsäure zu

und erhitzt nochmals, so färbt sich die Mischung intensiv violett und zeigt bei Zusatz von Essigsäure ein dem Blutfarbstoff (O_2Hb) ähnliches Spektrum. Die Prüfungsmethoden des Arzneibuches setze ich als bekannt voraus. Was die Verteilung des Chl. in der Leiche anlangt, so ist nach den Angaben von Pohl und von Hans Meyer klar, dass die roten Blutkörperchen und die Gehirnsubstanz noch die grösste Wahrscheinlichkeit bieten, das Gift finden zu lassen. Ueber den Schleim der Atemwege ist schon gesprochen worden. Der Magensaft enthält auch nach Inhalation etwas Chl. Der Harn enthält höchstens Spuren von unverändertem Chl. So fand Wagener bei 15 Personen nach der Narkose im Harndestillat 13mal gar kein Chl. (einmalige Narkosen) und 2mal Spuren (wiederholte Narkosen). Dazu stimmt, dass Vitali im Harn von 18 Patienten, welche Chl. in irgend einer Form erhalten hatten, nur ein einziges Mal das Chl. vorfand. Ueber die anderen Bestandteile des Chl.-Harnes, wie Eiweiss, Gallenfarbstoff etc. ist schon oben geredet worden. Ob die organische Schwefelsubstanz des Harns zum Teil Cystin ist, steht nicht fest. In den Tagen nach der Narkose kann der Harn sehr reich an Urobilin werden.

Aeltere Lit. Grössere Zusammenstellungen über Chloroform lieferte H. Köhler für Schmidts Jahrbücher (Bd. **145**, **149**, **151**) und Kappeler für die Deutsche Chirurgie (Lief. 20).

J. Bornträger, Vj. f. ger. Med. Bd. **52**, 1890, p. 306. — Koppel l. c. p. 14. — Flourens, Compt. rend. 8 mars 1847, p. 342 (erste Versuche an Tieren). — Simpson, Account on a new anaesthetic agent as a substitute for sulfuric ether. Communication to the medico-chir. Soc. of Edinburgh 15. Nov. 1847 (erste Versuche an Menschen). — Duchenne, Union méd. 1855, p. 150 u. 154 (Phrenicusreizung bei Chloroformverg. lebensrettend). — J. Snow, On chloroform and other anaesthetics, their action and administration. London 1858 und 1865 (die Luft darf 5 Volproz. Chl. enthalten). — Lallemand Perrin & Duroy, Du rôle de l'alcool et des anesthésiques dans l'organisme. Paris 1860 (die Luft darf 4 Volproz. Chl. enthalten). — Sanson, Med. Times and Gaz. 1861. — Bericht des Londoner Chloroform-Komité, Med. chir. Transact. vol. **47**, 1864, p. 323 (die Luft darf 3,5 Volproz. Chl. enthalten). — Westphal, Virch. Arch. Bd. **27**, 1863, p. 409. — Sédillot, De quelques phénomènes physiologiques par le chloroforme etc. Strasbourg 1865. — L. Hermann, Arch. An. u. Phys. 1866, p. 27. — O. Schmiedeberg, Ueber die quantitative Bestimmung des Chl. im Blute. Inaug.-Diss. Dorpat 1866; Arch. d. Heilk. Bd. **8**, 1867, p. 273. — J. Bernstein, Med. Cbl. 1867. — P. Bert, Compt. rend. 1867, p. 622. — Scheinesson, Unters. über den Einfluss des Chl. auf die Wärmeverhältnisse der Organe. Diss. Dorpat 1868; Arch. der Heilkunde 1869, p. 63 u. 225. — W. Benj. Richardson, Med. Times and Gaz. 1870, p. 517. — Cl. Bernard, Bull. gén. de thér. 1869; Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie. Paris 1875. — Dolbeau, Ann. d'hyg. publ. 1874, p. 168 (Chloroformieren im Schlafe). — Tauber, Die Anästhetica. Berlin 1881. — P. Oliver, Brit. med. Journ. 27 may 1882, p. 775. — A. G. Browning, New York med. Rec. vol. **27**, 1885, p. 452. — J. E. Clark, ibid. 1885, p. 297. — P. Rehm, B. kl. W. 1885, Nr. 20. — Zeller, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **8**, 1883—84, p. 70. — François Frank & A. Pitres, Arch. de physiol. norm. et path. **17**, 1885, p. 163. — P. Bert, Compt. rend. **98**, 1884, p. 63 u. 265; Compt. rend. des séanc. de la soc. de biol. 1885, Nr. 30. — J. G. U. West, Lancet 3 july 1886, p. 13. — Ch. Luedeking, Americ. chem. Journ. **9**, 1886, p. 358 (Nachw. in Leichen). — L. Scholvien, Apoth.-Ztg. 1887, p. 92 (arsenhaltiges Chloroform). — Ungar & Junker, Vj. f. ger. Med. 1887, Bd. **47**, p. 98. — O. Kappeler, Arch. f. klin. Chir. **37**, 1887, p. 378. — A. Kast, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **11**, 1887, p. 277. — Edw. Lawrie, The Hyderabad chloroform commission. Lancet 1889, 21 sept., p. 601. — Er. Strassmann, Virch. Arch. Bd. **115**, 1889, p. 1. — — Rob. Ostertag, ibid. Bd. **118**, 1889, p. 250. — A. Kast, M. m. W. 1889, p. 569. — E. Salkowski, Virch. Arch. Bd. **115**, p. 39. — Lauder Brunton, Berliner internationaler Kongress, pharmakol. Sekt., p. 86. — H. Jumelle, Compt. rend. T. **111**, 1890, p. 461. — R. Bastianelli, Bollet. della soz. Lancisiana degli osp. di Roma 1890, 22 jan., fasc. 3, p. 322. — J. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **28**, 1891, p. 239. — A. Kast & B. Mester, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **18**, 1891, p. 469. — Heuser, D. m. W. 1891, Nr. 37. — Maass, B. kl. W. 1892, Nr. 12. — Laborde, Du mécanisme physiologique des accidents et de la mort par le chloroforme. Paris 1892. — Adrian, Wiener m. W. 1892, Nr. 10—20. — Eug. Fränkel, Virch. Arch. Bd. **127**, 1892, Heft 3. — J. Bornträger, Die strafrechtl. Verantwortlich-

keit des Arztes bei Chloroform etc. Berlin 1892. — A. Kühner, über dasselbe. Berlin. Klinik, Heft 43, 1892. — Gurlt, Chirurgenkongr. 1892. — J. Mac William. Med. Chronicle 1891, p. 352 (Chl. bedingt akute Herzerweiterung). — E. Biltz, Ap.-Ztg. 1892, Nr. 56, p. 353. — Zuckerkandl, Brandt, Baudouin, siehe in Oesterr.-Ung. Cbl. 1892, Nr. 3, p. 42. — M. Wiskemann, B. kl. W. 1891, Nr. 3, p. 62 (Inhalationsapparat für protrahierte Narkosen). — Rudenko, Virch. Arch. Bd. **125**, 1891, p. 102. — J. F. Heymans, Sur l'action toxique et antiseptique du chloroform et de l'éther. Gand 1892. — Gisevius, D. med. W. 1892, p. 611. — R. du Bois-Reymond, Ther. Monhfte. 1892, p. 21. — J. F. Heymans, Extr. des ann. de la soc. de méd. de Gand 1892. — A. Schneider, Pharm. Centr.-Halle 1892, p. 106 (Zersetzung des Chl. durch Flammen; vergl. die oben S. 889 angeführte Lit.).

Die **neuere Lit.** möchte ich in folgende Gruppen einteilen.

Chl.-Narkosenmethodik und -statistik. Anschütz, Chem. Ber. Jg. **25**, 1892, p. 3512 (Salicylidchl.). — Gurlt, Chirurgenkongress 1894. — Hor. Wood, Internation. med. Kongress zu Berlin, Bd. I, p. 133. — 22 Mitteilungen über Chl.-Todesfälle siehe in Virch. Jbt. 1893, I, p. 391. — Bernh. Joos, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1893 (Handgriff zur Verhütung des Erbrechens). — Max Rosenfeld, Arch. exp. P. Bd. **37**, 1896, p. 52 (bei unter 0,69 Volproz. Chl. in der Luft keine Narkose bei Kan.). — Dreser, ebenda Bd. **37**, 1896, p. 375 (Apparat, welcher quantit. dosierte Inhalationsnarkosen verstattet). — J. Geppert, D. m. W. 1898, Nr. 20, 27, 28 (über einen anders konstruierten Apparat zum gleichen Zwecke). — Kionka, Eulenb. Realenc. Bd. **16**, 1898, p. 425; Die Anästhetica, in Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts, Berlin 1903; Langenbecks Arch. Bd. **58**, 1898, H. 1 (über einen dritten derartigen Apparat). — E. Kapelusch, W. m. W. 1898, Nr. 41 (über Chl.-Narkose). — Wenzel, M. m. W. 1899, p. 1623 (über Chl.-Todesfälle). — Kionka, Arch. internat. de Pharm. **7**, 1900, p. 475. — L. Laqueur, D. m. W. 1902, Nr. 7—8 (Chl.-Tod bei grosser Thymusdrüse). — Sippel, D. m. W. 1898, Nr. 2 (Chl.-Tod durch primären Herzstillstand). — H. Hoffmann, Z. f. Med.-Beamte 1903, Nr. 11, p. 417 (Todesfall). — Trillat, Revue franç. de méd. et de chir. 1904, Nr. 39 (Zersetzung des Chl. bei der Inhalation). — Oertel, D. Z. f. Chir. Bd. **74**, 1904, p. 320 (der verbesserte Roth-Drägersche Apparat empfohlen). — Rovsing, Hospitalstid. 1904, p. 177 u. 500 (Statistik). — Lichtenauer, B. kl. W. 1904, p. 151. — Rob. Bárány & Friedr. Kraft, Z. f. Heilk. Bd. **26**, 1905, H. 3, p. 1 (die Sympt. beim Gebrauch der Billrothmischung). — Benno Müller, Ther. d. Gegenw. 1905, Okt. (Zumischung von Sauerstoff setzt die Verfettungen nicht wesentlich herab). — N. Schoorl & van der Berg, Pharm. Weekbl. 1905, Nr. 43 u. 44 (Zersetzung des Chl. durch Luft u. Licht). — Franz Kuhn, Deutsche Z. f. Chir. Bd. **78**, 1905, p. 467.

Akute Wirk. Zunächst sind aus dem Arch. f. exp. P. folgende Arbeiten zu nennen: Bd. **6**, p. 273 (Einfluss auf Phosphatausscheidung); Bd. **10**, p. 349 (auf Blutdruck); Bd. **13**, p. 222 (auf Bakterien); Bd. **16**, p. 84 (auf assoc. Augenbewegungen); Bd. **16**, p. 309 (auf die Haut); Bd. **20**, p. 222 (auf Muskelerregbarkeit); Bd. **21**, p. 349 (auf Magenbewegungen); Bd. **23**, p. 207 (Antagon. zu Kokain); Bd. **28**, p. 239 u. 251 (Verteilung im Organ); Bd. **28**, p. 241 (quantit. Bestimmung in den Geweben); Bd. **28**, p. 408 (Einfluss auf Hautresorption); Bd. **34**, p. 139 u. 396; Bd. **41**, p. 169; Bd. **49**, p. 105 (auf das Herz); Bd. **35**, p. 425 (Ausscheidung in den Magen); Bd. **40**, p. 81 (Wiederbelebung bei Chl.-Verg.); Bd. **41**, p. 14 (Wirk. auf Blutgase, Blutalkalescenz u. rote Blutkörperchen); Bd. **42**, p. 57 (auf die Leber); Bd. **42**, p. 412 (auf das Gefässsystem); Bd. **42**, p. 267 (Chl. macht Hautödem). — E. Luther, Klin. Zeit- u. Streitfragen Bd. **7**, 1893, H. 8. — Hare & Thornton, Ther. Gazette 1893, p. 672 (Wirk. des Chl. auf Tiere; mit 27 Kurventafeln). — Oliver & Garrett, Lancet 1893, II, p. 625; Brit. med. Journ. 1893, II, p. 683 (Blutgasanalyse). — W. Hennicke, Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichsten Inhalations-Anästhetica. Bonn 1895, mit Tafel. — Monaresi, Rivista di Patologia nerv. e ment. 1896, p. 270 (Veränderung der Kernkörperchen der Nervenzellen nach Chl.). — Lugaro, ebenda 1898, aprile (Veränderung der Dendriten). — Poroschin, Med. Cbl. 1898 (path. Veränderungen bei Chl.-Todesfällen). — Mohaupt, Der gegenwärtige Stand der Kenntnis von der Wirk. des Chl. u. Aethers auf den tierischen Organismus. Diss. Leipzig 1898. — Leppmann, Experim. Untersuchungen über die Wirkung der Aether- (und Chl.-)Narkose. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. Bd. **4**, 1898, 1. — Koblanck, Gyn. Cbl. 1899, Nr. 1; M. m. W. 1900, Nr. 3. — Franken-

burger, M. m. W. 1900, Nr. 22, p. 785. — Formánek, Z. f. physiol. Ch. Bd. 29, 1900, p. 416 (Verhalten zu Blutfarbstoff). — E. Salkowski, ebenda Bd. 31, 1900, p. 329 (über dasselbe). — Friedr. Krüger, Hofmeisters Beiträge Bd. 3, 1902, p. 67 (über dasselbe). — Erw. Franck, W. kl. Rundschau 1902, p. 179 (Gefahren der inneren Darreichung). — Acht Arbeiten über die Wirkung des Chl. aufs Auge siehe bei Uhthoff in Graefe-Saemisch, Handb., Lief. 32—34, Leipzig 1901, p. 162. — Gg. Rosenfeld, Ergebn. d. Physiol. Jg. 2, 1902, p. 70 (Fettbildung). — Snell, B. kl. W. 1903, p. 212 (Immunität u. Narkose). — Fr. W. Fröhlich, Z. f. allgem. Physiol. Bd. 3, 1903, p. 75 (Narkose der Nerven). — N. E. Wedensky, Erregung, Hemmung u. Narkose). Bonn 1904, mit 33 Fig. (Abdruck aus Pflüg. Arch.). — R. Dalimier, Modes d'action du chl. sur le rein. Paris 1904. — Torald Sollmann, American Med. 8, 1904, Nr. 11, p. 455. — Alb. Gumtow, Ueber den Chl.-Gehalt der Organe während der Narkose. Diss. Giessen 1904. — A. D. Waller, Chem.-Ztg. 1904, p. 601 (Chl. wird von Blut im Vakuum nur zum geringsten Teile abgegeben). — Engelhardt, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1904, Nr. 18 (degen. Veränderungen des fötalen Herzmuskels durch Chl.). — C. S. Sherrington & S. C. M. Sowton, Brit. med. Journ. 1904, 23 july (Wirk. aufs isolierte Herz). — A. Vernon, Harcourt, ebenda. — Byles, Harcourt & Horsley, ebenda. — J. Traube, Pflüg. Arch. Bd. 105, 1905, p. 541 (Theorie der Narkose). — David Rywosch, Pflüg. Arch. Bd. 109, 1905, p. 370 (Wirk. auf Pterotrachea). — Edie, Brit. med. Journ. Nr. 2282. — Moore, ebenda.

Nachwirkung. A. B. Marfean, Mercredi méd. 1892, Nr. 50. — Lindh, Deutsche Med.-Ztg. 1893, Nr. 98. — Eug. Fraenkel, Virch. Arch. Bd. 129, 1893. — Sally Jacoby, Histol. Unters. über die Wirk. von Chloroform, Chloralhydrat u. Opium auf die Niere von Tieren. Diss. Freiburg 1895. — Bandler, Ueber den Einfluss der Chloroform- u Aethernarkose auf die Leber. Mitteil. aus den Grenzgebieten der Med. u. Chir. Bd. 1, 1896, H. 3. — E. Strassmann, Der Tod durch Chl. in gerichtsärztlicher Beziehung. Berliner Klinik Heft 116, 1898. — W. G. Dun, Glasgow med. Journ. 5, 1898, p. 247 (innerlich 5 Unzen Chl. überstanden). — M. Schenk, Zur tödlichen Nachwirk. des Chl. Z. f. Heilkunde Bd. 19, 1898, p. 93. — Lengemann, Beitr. zur klin. Chir. Bd. 27, 1900, p. 805. — Ham. Wright, Journ. of Physiol. 26, 1901, p. 30. — M. Cohn, Deutsche Z. f. Chir. Bd. 64, 1902, H. 1—3 (protrahierte letale Chl.-Wirk.). — Har. Ernberg, Nord. Med. Arkiv 1903, Abt. 2, H. 4, Nr. 20. — Fritz Hammer, Cbl. f. Gyn. 1903, Nr. 38, p. 1132 (akute Urämie durch Chl.). — Glitsch, M. m. W. 1904, Nr. 42 (Narkosenlähmung). — Engelhardt, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1904, Nr. 18. — Vorderbrügge, Deutsche Z. f. Chir. Bd. 74, 1904, p. 1. — H. J. Stiles and St. Mc F. Donald, Scott. med. and surg. Journ. 1904, aug. — R. Glitsch, M. m. W. 1904, Nr. 42, p. 1872. — Winscheid & Littauer, Gyn. Cbl. 1904, Nr. 18, p. 586. — Abderhalden & Schittenhelm, Z. f. physiol. Ch. Bd. 45, 1905, p. 468 (Tyrosinurie nach Narkosen). — Offergeld, Langenbecks Arch. Bd. 72, 1905. — V. Rubow, Arch. exp. P. Bd. 52, 1905, p. 173.

Nachweis. Diosc. Vitali, Boll. chim. farmac. 32, 1893, p. 385. — Wagener, Nederl. Tijdschr. vor Geneesk. 1900, Bd. II, p. 624. — Büdinger, W. kl. W. 1901, Nr. 31, p. 735. — Pietro Spica & G. Todeschini, Chem.-Ztg. 1902, p. 828. — A. Langgaard, Ther. Mh. 1902, Mai. — Dupouy, Répert. de Pharm. 1903, p. 349 (Reaktion mit Thymol). — Ueber Siliciumchloroform sei auf Chem. Ber. 38, 1905, p. 53 u. 2222 verwiesen.

Anhang: Andere chlorhaltige Anästhesierungsmittel. Wir haben schon in der Einleitung besprochen, dass der Chlorgehalt den Substanzen der Fettreihe die Eigenschaften verleiht, aufs Herz und aufs Gehirn unter Umständen lähmend zu wirken, dass die Stärke dieser Wirkung aber nicht dem Chlorgehalte proportional ist. Wir können hier nur auf eins dieser Mittel etwas näher eingehen.

1. Das **Aethylchlorid** oder **Chloräthyl** C_2H_5Cl ist bis vor kurzem nur zur lokalen Anästhesierung der Mundschleimhaut benutzt worden, da es schon bei 12° C. siedet, demgemäss an der Luft rasch verdunstet und dabei starke Abkühlung hervorruft. Durch den Zahnarzt Carlson in Gothenburg wurde man 1894 darauf aufmerksam gemacht, dass es

auch als Inhalationsanästhetikum brauchbar ist. Von Chirurgen ist zuerst v. Hacker (1896) dazu übergegangen, es statt des Chloroforms zu benutzen und zu empfehlen. Seine Resultate sind in den Schriften von Ludwig, Lotheissen, Pircher und Wiesner niedergelegt. Wiesner konnte über 400 damit ausgeführte Narkosen Günstiges berichten. Gleichzeitig mit v. Hacker ging der Professor der Zahnheilkunde Billeter in Zürich dazu über, Chloräthylnarkosen auszuführen. Publikationen nach dieser Richtung liegen vor von Billeter, Brodtbeck, Ruegg, Respinger, Bossart, Seitz und anderen. Von Gynäkologen berichtete Mathes und von Dermatologen Rohn über das Mittel. In Frankreich fand das Mittel jetzt ebenfalls Anwendung, wie die Publikationen von Gires, Severeanu, Noguè, Chaput, Malherbe, Roubinowitsch beweisen. Im ganzen sind fünf Todesfälle bei 20000 Narkosen vorgekommen, von denen aber nur drei mit Sicherheit auf die Inhalation zu beziehen sind. Wie Benno Müller soeben zusammenfassend berichtet, passt das Mittel weder für sehr tiefe noch für sehr lange Narkosen. scheint zu nicht tiefen kurzen Narkosen aber angenehmer und ungefährlicher als Chloroform zu sein. Seine Wirkung verdankt es seinen beiden Komponenten, dem Aethyl und dem Chlor. Es kommt unter verschiedenen Patentnamen z. B. als Kelen in den Handel. Die verschiedenen Sorten sollen nicht gleichartig wirken; ob eine derselben giftigere Beimengungen enthält, ist unbekannt. Nach Lotheissen kommen bis zum Jahre 1900 auf 2550 Narkosen zwei Todesfälle. In der narkotischen Kraft steht es nach B. Müller zwischen Chloroform und Aether. Während Müller das Excitationsstadium als sehr unbedeutend hinstellt, hatte Richardson 1867 umgekehrt sich dahin ausgesprochen, das Mittel sei als Chloroformersatz unbrauchbar, weil es erst nach einem sehr langen Excitationsstadium beruhigend wirke. In der That bildet es den Hauptbestandteil des als Excitans früher in allen Ländern offizinellen Spiritus Aetheris chlorati, der tropfenweis innerlich angewandt wurde. Die Löslichkeit in Wasser und in Blutserum ist gering, die in der Substanz der roten Blutkörperchen wie beim Chloroform aber grösser. Ebenso wird es von den Ganglienzellen des Centralnervensystems gelöst. Wie beim Chloroform wird eine kleine Menge aus dem Blute nach dem Magen hin abgeschieden; die Hauptmenge wird unverändert ausgeatmet; eine kleinere Menge erscheint im Harn teils unverändert teils umgewandelt (wohl zumeist als Alkalichlorid). Die toxische Wirkung protrahierter oder wiederholter Narkosen studierte Müller an Tieren. Er fand degenerative Veränderungen des Gehirns, der Leber, der Nieren und des Herzens, welche den Eindruck der Verfettung machen. Am Herzen sind sie geringer als beim Chloroform, in der Niere aber stärker. Nicht nur Fettmetamorphose und Epithelnekrose der gewundenen und in geringerem Grade auch der geraden Harnkanälchen kommt zu stande, sondern auch Exsudate in die Kapseln der Glomeruli und Blutaustritte ins Gewebe. Da das Mittel alle Drüsensekretionen anregt, wird in den Atemwegen reichlicher Schleim und im Munde reichlicher Speichel abgesondert, der auf der Höhe der Narkose in die Bronchien aspiriert werden und hier schädlich wirken kann. Ferner kommt es auch in der Lunge zu Verfettungen. Lungenleiden kontraindizieren daher den Gebrauch des Mittels. Von Anti-

doten kommen namentlich Alkalien in Betracht, da das Mittel bei der Verbrennung im Organismus natürlich Salzsäure liefert und daher zu einer sehr gefährlichen Erniedrigung der Alkalescenz des Blutes und der Gewebssäfte führen muss. Nach dem S. 904 Gesagten dürften die scheinbaren Verfettungen auch hier wie beim Chloroform mit dieser Säurebildung zusammenhängen. Der Verbrauch des Mittels bei der Narkose soll nach Lotheissen bei Kindern und schwachen Personen nicht über 1,0, bei kräftigen Personen nicht über 1,5 und bei daran gewöhnten nicht über 2,0 pro Min. hinausgehen.

Lit. Richardson, Med. Times 1867. — Virch. Jbt. 1891, I, p. 404; 1892, I, p. 384; 1893, I, p. 398. — Carlson, Zahnärztl. Rundschau 1895. — Ludwig, Beitr. z. kl. Chir. **19**, 1897, H. 3. — Lotheissen, Arch. f. kl. Chir. Bd. **57**, H. 4; M. m. W. 1900, Nr. 18. — Pircher, W. kl. W. 1898, Nr. 21. — Wiesner, W. m. W. 1899, Nr. 28. — Billeter, Schweizer Vj. f. Zahnheilk. Bd. **7**, 1897, p. 462. — Brodtbeck, ebenda 1898. — Ruegg, ebenda 1898. — Respinger, ebenda 1898. — Bossart, ebenda 1902. — Seitz, Deutsche Mschr. f. Zahnhk. **17**, 1899, H. 1. — Mathes, Prager m. W. 1899, Nr. 17. — Rohn, ebenda 1900, Nr. 21. — Gires, Arch. de somatologie 1900, jan. — Severeanu, XIII. internat. med. Kongr., Sitz. vom 9. Aug. 1900. — Noguè, Arch. de somatologie 1900, sept. — Chaput, Presse méd. 1902, Nr. 47. — Roubinowitsch, M. m. W. 1902, Nr. 31. — Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1901, Nr. 4 (Todesfall). — Billeter, Schweizer Vj. f. Zahnhk. Bd. **6**, 1901 (über dasselbe). — Bossart, ebenda Bd. **7**, 1902 (Todesfall). — R. Zoepffel, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 95. — Ricc. Cantalupo, W. m. W. 1901, p. 2150 (Tigrolyse). — W. Herrenknecht, Ueber Aethylchlorid u. Aethylchloridnarkose. Leipzig 1904. — Benno Müller, Deutsche med. Presse 1905, Nr. 10 u. 11; New Yorker med. Monschr. 1905, p. 339.

2. Ueber **Methylchlorid** CH_3Cl und **Methylenchlorid** CH_2Cl_2 ist schon S. 898 gesprochen worden. Das früher in England unter dem Namen Methylenchlorid in den Handel gebrachte, von Richardson wiederholt warm empfohlene Präparat war ein Gemisch von Chloroform mit dem S. 660 genügend charakterisierten giftigen Methylalkohol. Mitteilungen über unser Mittel aus älterer Zeit liegen vor von Gamgee, Marshall, Hollaender, Nussbaum, Junker, Strachau, Millet, Nunnely, Patruban, Mialhe, auf die ich hier nicht eingehen kann. Das wirkliche Methylenchlorid besitzt nach Regnauld & Villejean antiseptische und anästhesierende Eigenschaften, macht bei Tieren aber bedrohliche Nebenerscheinungen. Nach Panhoff sowie nach Eichholz & Geuter ist es weniger giftig als Chloroform. Trotzdem ist es nicht zu praktischer Verwendung gekommen. Das Methylchlorid kommt gemischt mit Aethylchlorid unter dem Namen Methäthyl zum Zweck der Erzeugung lokaler Anästhesie in Glasröhrchen in den Handel. Auch das **Aethylenchlorid** $CH_2Cl \, . \, CH_2Cl$, welches als Elaylchlorür oder Liquor hollandicus früher als Ersatzmittel des Chloroforms gedient hat, ist seiner gefährlichen Nebenwirkungen wegen verlassen oder wird höchstens noch als Rubefaciens gebraucht. Bei Kaninchen haben Panas, Faravelli und Bullot danach langsam vorübergehende intensive Hornhauttrübungen entstehen sehen. Da diese Wirkung auch nach innerlicher und subkutaner Applikation auftritt, ist sie nicht etwa als Aetzwirkung aufzufassen; sie kommt dadurch zu stande, dass die Substanz vom Kammerwasser aus einen schädigenden Einfluss auf das Hornhautendothel der Descemetschen Membran ausübt und dadurch Oedem und Trübung der Kornea zu stande kommen lässt. Das isomere **Aethylidenchlorid** $CH_3 \, . \, CHCl_2$, welches als Nebenprodukt bei der

Chloralhydratfabrikation gewonnen wird, hat ebenfalls Nebenwirkungen, ist aber trotzdem 1860 von Liebreich & Langenbeck als Chloroformersatz in Vorschlag gebracht worden. Es hat sich zum Glück nicht einbürgern können, namentlich nachdem Sauer einen Todesfall dadurch beobachtet hatte. Die Nebenwirkungen bestehen in Excitation und Herzschwäche. Nachdem vor kurzem Dubois und sein Assistent bei Einatmung eines Gemisches von 10 Teilen Aethylidenchlorid und 10 Teilen Luft schwer erkrankt sind, muss vor dem Mittel durchaus gewarnt werden. Das **Trichloräthan** oder **Monochloräthylenchlorid** $CH_2Cl . CHCl_2$ soll nach Tauber brauchbarer sein, ist aber auch nicht in Aufnahme gekommen. Das Gleiche gilt nach demselben Autor vom **Methylchloroform** CH_3CCl_3. Ueber das **Propylchlorid** C_3H_7Cl sei auf S. 898 verwiesen. Der **Hexachlorkohlenstoff** C_2Cl_6 ist im Gegensatz zu den vorigen Präparaten nicht flüssig, sondern fest und kann daher als Inhalationsmittel nicht ohne weiteres in Betracht kommen. In Form von öligen Lösungen subkutan bei Hunden eingeführt erzeugt er einerseits Schlafsucht, aber andererseits auch Krampfanfälle. Innerlich wird er nur langsam und unvollkommen resorbiert. Zum Schluss seien die Glycerinchlorwasserstoffester, d. h. die sogen. **Chlorhydrine** genannt. Es giebt **Mono-, Di- und Trichlorhydrine.** Das **Dichlorhydrin** $CH_2Cl . CHOH . CH_2Cl$ dient als Lösungsmittel für Harze, Farben, Cellulosenitrate etc. und kommt dazu in grossen Mengen in den Handel. Nach neueren Versuchen von H. Meyer sind die Chlorhydrine zwar Narkotika; sie werden aber durch frühzeitige Lähmung des Atemcentrums, sowie durch spätere Lähmung des Herzens, also als Nachwirkung, wenn die Narkose schon vorüber ist, höchst gefährlich. Meyer setzt mit Recht diese Nachwirkung auf Konto der Chlorkomponente. Das **Trichlorhydrin** $CH_2Cl . CHCl . CH_2Cl$ ist eine in Wasser wenig lösliche Flüssigkeit, welche in einer Menge von 2,0 innerlich beim gesunden Menschen nach Selbstversuchen von Romensky Schlafneigung, aber gleichzeitig starkes Kopfweh und Kreuzschmerzen hervorruft. Ferner blieben für mehrere Tage Magenbeschwerden zurück. Ein Gemisch von 60% Aethylchlorid, 35% Methylchlorid und 5% Aethylbromid wird als Somnoform bezeichnet.

Lit. Richardson, Med. Times and Gaz. 1867, oct. u. nov. (Methylenchlorid). — Sauer, Pharm. Jbt. 1871, p. 506. — Romensky, Pflüg. Arch. Bd. 5, 1872, p. 565 (Trichlorhydrin). — Coats Ramsay & Mc. Hendrik, Brit. med. Journ. 1879 (Aethylenchlorid). — Tauber, Die Anästhetica. Berlin 1881. — W. Panhoff, Ueber die phys. Wirk. des Methylenchlorids. Diss. Erlangen 1882. — Eichholz & Geuter, Deutsche Medizinalztg. 1887. p. 749 (Methylenchlorid). — Raph. Dubois, Compt. rend. **107**, 1888, p. 482 (Aethylenchlorid). — Panas, Arch. d'ophthalm. 1889, p. 77 (über dasselbe). — Faravelli, Arch. per le scienc. med. **16**, 1892, p. 79 (über dasselbe). — Bullot, Société belg. d'Ophthalmologie 1896, 20 déc. — Bucholz, Beitr. z. Theorie der Alkoholwirkung. Diss. Marburg 1895. — Marchall & Heath, Journ. of Physiol. **22**, 1897 (Chlorhydrin). — J. Regnauld, Journ. de Pharm. et de Chim. **19**, 1889, p. 561. — Heusler, Diss. Bonn 1891, citiert bei Kunkel, Handb. p. 453. — L. Lewin, Die Nebenwirkungen, dritte Aufl., Berlin 1899, p. 74. — Hans Meyer, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 114. — R. Zoepffel, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 91 (Methylenchlorid), p. 101 (Propylchlorid). — Dubois, Compt. rend. de la soc. de biol. 1904, 17 mars.

2. Narkotische Bromderivate der Kohlenwasserstoffe.

Ich habe S. 183 bei Besprechung des Broms erwähnt, dass ich später noch einmal auf dasselbe zu sprechen kommen würde. Dies ist hier der Fall. Es ist leicht verständlich, dass das über die Wirkung des Chlors in organischen Verbindungen Gesagte bis zu einem gewissen Grade auch für das Brom gilt, nur dass die Herzwirkung und die narkotische Kraft etwas schwächer ist als beim Chlor.

1. Das **Bromäthyl** oder **Aethylbromid** C_2H_5Br, auch Aether bromatus genannt, ist seit den Neunzigerjahren namentlich für kurzdauernde Narkosen wieder viel im Gebrauch. Es wird in grösseren Dosen als Chloroform appliziert. Nach den Erfahrungen der Billrothschen Klinik braucht man für Kinder 5—10 g, für Erwachsene 10 bis 20 g. Nach noch grösseren Dosen wurde leicht Cyanose und Kollaps beobachtet. Bei Potatoren wirkt das Mittel nicht nur nicht narkotisch, sondern exzitierend. Erbrechen ist selten. Störungen der Respiration, Spasmus glottidis, Kollaps und Cyanose sowie Hauterythem kommen in seltenen Fällen vor. Die relative Brauchbarkeit des Mittels schien durch Hollaender, Nussbaum & Fessler, Sternfeld, Frank, Haffter, Thieme etc. schon 1890 praktisch entschieden zu sein; da kam 1892 und 1894 je ein Todesfall vor, welche sehr abschreckend wirkten. Durch Tscherwinski wurde dann weiter noch experimentell dargethan, dass Bromäthyl wie Dichlormethan sowohl das Atemcentrum als das Herz zu lähmen geneigt ist. Es stellte sich ferner heraus, dass das Mittel Cheyne-Stokessches Atmen und komatöse Zustände veranlassen kann. Endlich ist unangenehm, dass der Patient 1—2 Tage lang knoblauchartig riecht. Dreser stellte fest, dass das Mittel länger als Chloräthyl im Organismus zurückgehalten und dann zum grossen Teil durch den Harn ausgeschieden wird. Ratten sterben selbst nach Einatmung nicht narkotischer Dosen am folgenden Tage. Benno Müller fand, dass Bromäthyl schwere Degeneration in Herz, Leber, Niere und Gehirn verursacht.

Lit. Die älteren Arbeiten siehe bei Harnack, Handb. d. Arzneimittellehre p. 572. — R. J. Lewis, New York med. Journ. 1880, Aug., p. 178. — Terrillon, Gaz. méd. 1880, Nr. 22. — Chisolm, Chir. Cbl. 1883, Nr. 20. — J. Asch, Ther. Mh. 1887, p. 54. — Langgaard, ebenda 1887, p. 62. — Pauschinger, ebenda p. 356. — Traub, Pharmac. Centralhalle 1887, p. 272. — Julian Scheps, Das Bromäthyl u. seine Verwendbarkeit bei zahnärztlichen Operationen. Diss. Breslau 1887. — Leo Szuman, Ther. Mh. 1888, p. 155. — Virch. Jbt. 1890, I, p. 398 u. 1891, I, p. 404. — H. Löhers, Ueber den Einfluss des Bromäthyls auf Atmung und Kreislauf. Diss. Berlin 1890 (Tierversuche). — Gleich, W. kl. W. 1892, Nr. 11 (Todesfall). — Binz, D. m. W. 1893. — Dreser, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 285. — A. Köhler, D. m. W. 1894, Nr. 14, Beilage, p. 7 (Todesfall). — Boennecken, Virch. Jbt. 1894, I, p. 390 (Koma und Acetonurie). — S. Tscherwinski, Die Narkotika unter den Derivaten des Methans etc. Jurjew 1898. — Benno Müller, D. m. W. 1905, Nr. 8, p. 297.

2. Das **Bromäthylen** s. **Aethylenbromid** $C_2H_4Br_2$, welches einige Male irrtümlich statt des Aethylbromids angewandt worden ist, ist wesentlich giftiger und hat mehrere Todesfälle veranlasst. Seine narkotische Kraft ist viel geringer als die des Bromäthyls. Dagegen veranlasst es anhaltendes Erbrechen, Totenblässe, grosse Schwäche, Ohren-

sausen. Der Tod erfolgte in einem Falle bei vollem Bewusstsein an Herzschwäche. Bei der Sektion fand sich entzündliche Reizung der Atemwege und sogen. Fettdegeneration namentlich der Leber. Horn sah bei Tieren als Nachwirkung erhebliche Steigerung der Reflexerregbarkeit eintreten.

Lit. Rabuteau, Gaz. méd. de Paris 1877 (Tierversuche). — Harnack l. c. p. 572. — Bonome & Mazza, Chir. Cbl. 1884, Nr. 36. — Szumann, Ther. Mh. 1888, p. 159 (über Bromäthyl u. Bromäthylen). — Dr. A., Aerztliche Mitteil. aus Baden 1889, Nr. 12—13 (Todesfall). — Ther. Mh. 1891, p. 335 (Bromäthylen innerlich empfohlen). — Ferrand, Lyon méd. 1891, Nr. 7, p. 295. — Grandclément, ebenda Nr. 13, p. 442. — A. Scheller, Gaz. lekarska 1891, Nr. 14. — Horn, Diss. Würzburg 1896, citiert von Kunkel, Handb. p. 456.

3. Ueber **Brommethyl** CH_3Br besitzen wir Angaben von Jaquet, welcher Gelegenheit hatte, eine Verg. durch diese Substanz am Menschen zu beobachten, und der diese Beobachtung durch Tierversuche ergänzt hat. Nach ihm veranlasst das Mittel Trunkenheit, Verlangsamung der Atmung und der Reflexe, zuletzt jedoch epileptiforme Krampfanfälle. Die oben erwähnte Steigerung der Reflexe nach Bromäthylen steht also nicht vereinzelt da. Es giebt eben organische Brompräparate, welche nicht nur gegen Epilepsie nichts nützen, sondern dieselbe steigern. Bei den mit Brommethylatmung behandelten Tieren hörte mit Sistierung der Einatmung das Mittel nicht auf, giftig zu wirken, sondern tötete einen Teil der Tiere noch durch die Nachwirkung.

Lit. A. Jaquet, D. Arch. f. kl. M. Bd. 71, 1901, p. 370.

4. Das **Bromoform** $CHBr_3$, welches seit zwei Jahrzehnten als innerliches Mittel gegen Keuchhusten der Kinder beliebt ist, ähnelt in seiner Wirkung dem Chloroform. Die ersten Fälle von Verg. beschrieben Loewenthal, Sachs und Nauwelaers. Der des letzteren endete letal. Einen vierten beschrieb Pannwitz. Dieser betraf einen 4½jährigen Knaben, der durch Austrinken von 30 Tropfen des Mittels anfangs rauschähnliche Erregung, dann Schlafneigung und sodann tiefsten Kollaps mit völliger Anästhesie und Starre der etwas erweiterten Pupillen bekam. Die Atmung wurde aussetzend und nötigte zu künstlicher Atmung. Das Erwachen erfolgte erst nach zwei Stunden. Der Atem roch 24 Stunden nach dem Mittel. Den fünften und sechsten Fall von Bromoformverg., die beide in Köln vorkamen, beschrieb Nolden. Nach diesem Autor können Bewusstlosigkeit und Atemstillstand bei Kindern schon nach 1—2 g des innerlich, z. B. gegen Keuchhusten verabfolgten Mittels eintreten. In einem siebenten und achten Falle sahen Platt und Dean nach wenigen Tropfen Bromoform bei Kindern stertoröses Atmen, allgemeine Empfindungslosigkeit und enorme Enge der Pupillen eintreten. Auswaschung des Magens, heisse Senfbäder und Excitantien wie starker Kaffee schafften bald Besserung. Der Bericht über einen neunten und zehnten Fall stammt von Fiertz. Beide waren sehr leicht; sie zeigten Schlafneigung und Zuckungen in den Fingern. Fast gleichzeitig berichtete Schlieper, dass ein 5jähriger Knabe nach Einnahme von 20 Tropfen, auf einmal genommen, auf der Strasse wie leblos zusammenstürzte. Die Lippen waren cyanotisch, die Respiration beschleunigt, die Pupillen ad maximum erweitert, der Puls sehr frequent. Nach 1½ Stunden trat langsam

Besserung ein. In einem von van Bömmel berichteten zwölften Falle trat bei einem 10 Monate alten Kinde nach 50—60 Tropfen Bromoform Bewusstlosigkeit, hochgradige Pupillenverengerung und beginnende Atem- und Herzlähmung ein. Hautreize und künstliche Atmung schafften Besserung; es kam dabei aber erst noch zu Trismus und heftigen Krämpfen.. Den dreizehnten und vierzehnten Fall meldete Börger, den fünfzehnten Czygan, den sechzehnten Reinecke. Alle führten zu Pupillenverengerung, Cyanose, Kollaps, gingen aber in Heilung aus. Den siebzehnten Fall beobachtete Resch, den achtzehnten und neunzehnten Stokes, den zwanzigsten Schmoll; alle diese waren leicht. Der einundzwanzigste, welchen Kiwull aus Wenden meldet, verlief letal. Er betraf ein 3jähriges Kind, welches 6 Tage lang täglich mehrere Theelöffel einer Emulsion (12 : 150) genommen hatte ohne zu erkranken, am siebenten aber daran starb und zwar unter Bewusstlosigkeit und Zuckungen. Die Sektion ergab reichlich Schleim in den Luftwegen, starke Hyperämie der Pia, dunkeles flüssiges Blut im Herzen und den grossen Gefässen. In dem Falle von Nauwelaers ist auch noch Injektion der Magen- und Darmschleimhaut erwähnt. Es folgen noch zwei weitere Fälle von Dillard in Philadelphia und von Jessen in Berlin. Dillards Fall kam durch 4 Tropfen Bromoform bei einem 17monatlichen Kinde zu stande und war trotz der Kleinheit der Dose mit völligem Kollaps, Cyanose, Bewusstlosigkeit und Pupillenverengerung verbunden. In dem Falle von Jessen verfiel ein 3jähriges Mädchen nach 2 ccm Bromoform in eine neunstündige tiefe Narkose mit Pupillenverengerung. Der vierundzwanzigste und letzte Fall wurde von Roth aus Braunschweig berichtet. Es ist der dritte letal verlaufene. Er betrifft einen 5jährigen Knaben, welcher etwa 5 g Bromoform zu sich nahm und rasch bewusstlos wurde. Die Sektion ergab starken Bromoformgeruch in Magen, Dünndarm, Gehirn, Leber, Nieren, Herzbeutel und Lungen. Pia und Gehirn waren sehr hyperämisch. Nieren, Leber, Magen, Duodenum und Dünndarm ebenfalls sehr blutreich. Die Magen- und Duodenalschleimhaut waren geschwollen und auf der Höhe der Falten punktförmige Ekchymosen. Die chemische Untersuchung ergab die Anwesenheit des unzersetzten Giftes in den Organen. Auf je 100 g Organ berechnen sich folgende Mengen von Bromoform: Magen 133 mg, Darm und Inhalt 42 mg, Leber 30 mg, Niere 10 mg, Gehirn 31 mg, Lunge 91 mg. Von anderen Bromverbindungen, welche sich im Organismus gebildet hatten, fanden sich nur Spuren. Im Harn von Hunden, welche Bromoform innerlich erhalten hatten, fand Zeller keine Bromide, wohl aber eine organische Bromverbindung. Binz vermisste nach subkutaner Bromoformverg. von Kaninchen ebenfalls im Harn die Bromide, wohl aber sah er solche auftreten, wenn die Tiere längere Zeit Bromoformdämpfe eingeatmet hatten. Narkose der Tiere trat bei allen Applikationsweisen ein. Die Organe können sogen. Verfettung aufweisen. Mehrere der obigen Fälle betreffen Emulsionen, in denen sich das Bromoform z. T. am Boden abgeschieden hatte und nun mit dem letzten Löffel in unverdünnter Form genommen wurde. Es empfiehlt sich daher von dieser Verordnungsweise lieber abzusehen. Noch besser wäre es, das Bromoform überhaupt nicht mehr medikamentös anzuwenden, denn sämtliche 24 Fälle betreffen Kinder und fallen in

die Zeit von 1890 ab, d. h. in die Periode der Bromoformbehandlung des Keuchhustens. Dass einzelne Vergiftungen durch unglückliche Zufälle zu stande gekommen sind, ändert am Gesagten nichts.

Lit. Zeller, Z. f. physiol. Ch. Bd. 8, 1884, p. 73. — C. Binz, Arch. exp. P. Bd. 28, 1891, p. 201. — Gerardi, Ueber fettige Degeneration nach Bromoform. Diss., citiert von K. Reinecke, Ther. Mh. 1898, p. 404 (hier auch die Kasuistik der ersten 16 Fälle). — W. Jessen, ebenda 1903, p. 435 (6 weitere Fälle). — Dillard, Ther. Gaz. 1903, april. — Roth, Z. f. Medizinalbeamte Jg. **17**. 1904, Nr. 8, p. 233.

Anhang. Ueber **Jodoform** ist schon S. 195 gesprochen worden, da es zu Narkotisierungszwecken nicht in Betracht kommt. Das **Fluoroform** $CHFl_3$ wirkt nach Binz wie das Chloroform, hat aber keine praktische Bedeutung, sondern muss gemieden werden, da unzweifelhaft bei der Nachwirkung sich die schädliche Fluorkomponente bemerkbar machen würde. Vergl. darüber S. 201. **Methylfluorid** CH_3Fl und **Aethylfluorid** C_2H_5Fl wirken ebenfalls narkotisch und gleichzeitig durch ihren Fluorgehalt giftig. Es ist zu vermuten, dass nach allen drei Substanzen im Organismus Fluornatrium entsteht und im Harn ausgeschieden wird. Nephritische Reizung dürfte dabei höchstwahrscheinlich eintreten.

Lit. C. Binz, Verhandl. des internation. med. Kongr. zu Berlin Bd. II, Pharmakol. Sektion p. 63.

3. Aether.

Chemisches. In der praktischen Medizin und in der Toxikologie hat die einfachste aller Aetherarten, der Methyläther $CH_3 . O . CH_3$, bis jetzt noch kaum von sich reden gemacht, obwohl Richardson ihn als Anästhetikum einzuführen versucht hat. Gleich die ersten Nachprüfungen, welche Burroughs und Braine 1870 vornahmen, fielen nämlich ungünstig aus. Seit wir wissen, dass der Methylalkohol so hochgradig giftig ist, ist eine neue Prüfung auch des Methyläthers angezeigt, liegt zur Zeit aber noch nicht vor. Nach Draper ist Methyläther im irischen Trinkäther enthalten und dürfte an den üblen Folgen dieses Genussmittels mit schuld sein. Der Aethyläther $C_2H_5 . O . C_2H_5$, meist nur als Aether und in älteren medizinischen Büchern auch wohl noch als Schwefeläther, Aether sulfuricus bezeichnet, wird durch Erhitzen von Alkohol mit Schwefelsäure gewonnen, und daher glaubte man früher, dass er eine Schwefelsäureverbindung sei, was jedoch unrichtig ist. Er siedet schon bei 35° C. und löst sich bei gewöhnlicher Temperatur 8%ig in Wasser, also etwa 10mal stärker als Chloroform. Mit Alkohol sowie mit Chloroform ist er beliebig mischbar; derartige Gemische werden zu Zwecken der Inhalationsanästhesie vielfach benutzt. In den deutschen Apotheken wird jetzt im Keller ein Aether pro narcosi in kleinen dunkeln Flaschen vorrätig gehalten, welcher chemisch rein und zu medizinischen Zwecken unbedingt brauchbar ist. Wenn der Arzt jedoch eine derartige Flasche halb entleert und den Rest am Licht und an der Luft stehen lässt, ist er selbst schuld, wenn der Inhalt sich zersetzt. Dass der Aetherdampf bei offenen Flammen sich leicht entzündet und

mit Luft explodierende Gemische bildet, ist bekannt. Narkosen mittelst Aether können daher in nächster Nähe von Flammen nicht vorgenommen werden. Aber auch, wenn es nicht zur Verbrennung mittelst Flamme kommt, sind Narkosen bei Gaslicht unangenehm, da nach Homeyer durch unvollkommene Verbrennung leicht Acetylen sowie bedenkliche Mengen von Kohlensäure entstehen. So erklärt es sich, dass schon oft Operationen bei Licht ganz analog wie beim Chloroformieren so auch beim Aetherisieren der Patienten in sich rasch verschlechternder und schliesslich giftiger Atmosphäre ausgeführt werden mussten und zu Belästigung der Schleimhäute und zu Kopfschmerz bei allen Anwesenden führten.

a) Akute Vergiftung.

Aet. u. Stat. Die akute Vergiftung kommt fast ausnahmslos bei Gelegenheit der Benutzung zur Narkose vor. Wir sahen schon S. 896, dass das Chloroform, welches früher bei uns fast ausnahmslos zur Anästhesierungsnarkose benutzt wurde, von Amerika aus vom Aether verdrängt worden ist, namentlich nachdem Hor. Wood auf dem internationalen Berliner Kongresse für den Aether eingetreten war. Schon damals ergab die Statistik, dass die relative Zahl der Aethertodesfälle 4mal geringer war als die der Chloroformtodesfälle. Nach der neuesten Statistik vom Jahre 1904, welche Rovsing aufstellt, kommt 1 Todesfall auf 2515 Chloroformierte gegenüber 1 Todesfall auf scheinbar 9724 Aetherisierte; ältere Statistiken geben für Aether das noch viel günstigere Verhältnis von 1 : 23204 (Andrews), ja von 1 : 26000 (Gurlt) an. Die Gesamtzahl der überhaupt beobachteten Chloroformtodesfälle beträgt nach Rovsing 354, die Gesamtzahl der Aethertodesfälle aber nur 43. Angesichts dieser objektiv festgestellten Thatsachen fällt es eigentümlich auf, dass in der Chirurgischen Gesellschaft von Paris sich Lucas Championnière noch 1902 dahin aussprechen durfte, die Ungefährlichkeit des Aethers dem Chloroform gegenüber sei eine scheinbare, nur darauf beruhend, dass der Aether nicht auf dem Operationstisch, sondern erst im Nachstadium töte. Rovsing meint, dass von je 10 Aethertodesfällen immer nur einer mit Sicherheit auf Konto des Aethers gesetzt werden könne, während die 9 anderen Patienten betreffen, welche todkrank waren und daher vielleicht auch ohne das Mittel gestorben wären.

Wirk. Im grossen und ganzen wirken Aether und Chloroform einander ähnlich, nur bestehen folgende wichtige Unterschiede: 1. Aether wirkt zu Anfang stärker erregend als Chloroform; Aether kann daher in kleinen Dosen als Excitans gebraucht werden, Chloroform nicht. 2. Chloroform setzt im Stadium der unbedingt nötigen Narkose den Blutdruck herab, während Aether ihn in diesem Stadium nicht herabsetzt, sondern nach Rovsing sogar erhöht. 3. Chloroform wirkt bei längeren Narkosen in der unbedingt nötigen Dose bereits schädigend aufs Herz und die parenchymatösen Organe, Aether dagegen kaum oder gar nicht. Die Wirkung aufs Herz fand Loeb auch bei vergleichenden Versuchen am isolierten überlebenden Warmblüterherzen ausnahmslos beim Chloroform viel schädigender als beim

Aether. 4. Die wirksame Dose liegt der toxischen beim Chloroform, auch wenn man vom Herzen, der Leber und der Niere absieht, sehr nahe, während beim Aether wirksame und toxische Dose weit voneinander abliegen. 5. Die Lunge sollte älterer Anschauung zufolge vom Aether schwerer geschädigt werden und daher der Tod durch Lungenödem oder Pneumonie häufiger sein als beim Chloroform. Die Verbesserung, welche die Technik der Aetherinhalation neuerdings erfahren hat, lässt jedoch die Reizung der Luftwege nach Pfannenstiel und nach Kroemer fast ganz vermeiden. Man beging früher nämlich zwei Fehler, indem man erstens feine Tröpfchen des Aethers in die Luftwege gelangen liess, und indem man zweitens die Aspiration von Mundsekret (siehe unten bei Nachwirkung) nicht verhinderte. Nur diese beiden Umstände und nicht der verdünnte Aetherdampf an sich wirken störend. 6. Die Konzentration des Aetherdampfes in der Inhalationsluft kann, ja muss beim Aether, ohne dass dies Gefahren bedingt, wesentlich höher sein als beim Chloroform, d. h. sie beträgt auf der Höhe der Narkose bei Nichttrinkern und nicht an Aether gewöhnten Personen nach Snow, Dreser, Spenzer etc. am besten 3,5 Vol.-%; nach Schwinning enthält dann die ausgeatmete Luft gerade ebensoviel Aether. Zu Anfang kann man unbeschadet die Konzentration des Aetherdampfes bis aufs Doppelte steigern, was im Interesse des schnelleren Eintrittes der Narkose von Nutzen ist; nachher geht man schon auf mindestens 4,5% herab. Allerdings giebt es auch zahlreiche Praktiker, welche gerade zu Anfang recht wenig Aether auf einmal zuführen; die Narkose soll sich nach Hofmann „einschleichen“. Die pro Minute auf die Inhalationsmaske zu träufelnde Menge soll nach Lichtenauer nicht über 2,0 g Aether, beim Chloroform aber nicht über 0,5 g betragen. Auf der Höhe der Narkose ist das Blut des ganzen Körpers und somit auch das Gehirn mindestens gerade so stark mit Aether gesättigt als die Einatmungsluft; denn nur so ist es möglich, dass der Prozentgehalt der Aus- und Einatmungsluft an Aetherdampf derselbe ist. Nach Kunkel & Frantz ist jedoch die Verteilung des Aethers in den einzelnen Organen keine gleichmässige, denn bei völlig narkotisierten Kaninchen wurde von diesen Autoren im Blute 0,037 Gewichtsprozent Aether gefunden, im Gehirn 0,061%, in der Leber aber nur 0,015%. Eine Umwandlung des Aethers durch Verbrennung zu Kohlensäure und Wasser findet bei der Narkose so gut wie nicht statt (Schwinning). Ein geringerer Gehalt der Luft an Aetherdampf als 3,5% genügt zur Narkose nicht, während beim Chloroform schon 0,5% in der Einatmungsluft Narkose machen. 7. Gleich nach Beginn der Einatmung des Aethers, also lange bevor Blut und Gehirn den oben genannten Gehalt an Aether besitzen, tritt der zu kleinen Narkosen bereits brauchbare sogen. erste Aetherrausch auf, der beim Chloroform nicht existiert. 8. Gleich nach Beginn der Aethereinatmung tritt nach Costa & Kalteyer eine relative Vermehrung der roten Blutkörperchen ein, welche auch nach beendigter Narkose beim Menschen noch einige Zeit fortbesteht; beim Chloroform dürfte eher das Umgekehrte der Fall sein. Die Blutkörperchenvermehrung beruht nach Tierversuchen der genannten Autoren auf einer „Proliferation der erythroblastischen Elemente des Knochenmarkes“. Nach Anders &

Boston handelt es sich nur anfangs um eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, später um eine Abnahme des Hämoglobins und um eine Zunahme der weissen Blutkörperchen. 9. Im Harn findet sich bei Chloroformnarkose stets ein Teil des Narkotikums, zu Chlorid verbrannt, wieder; beim Aether findet sich im Harn weder dieser noch ein Umwandlungsprodukt desselben. Beim Menschen tritt auch weder Eiweiss noch Zucker für gewöhnlich auf; beim fleischgefütterten Hunde jedoch nach Atmung eines Aetherluftgemisches stets Glukosurie, nach Atmung eines Aethersauerstoffgemisches freilich nicht (Seelig). Der Glukosurie entspricht auch eine Vermehrung des Zuckergehaltes des Blutes und eine Herabsetzung des Glykogengehaltes der Leber. Das Verhalten des Chloroforms in Bezug auf den Zuckerhaushalt des menschlichen Organismus bedarf neuer Versuche.

b) Nachwirkung.

Das Entstehen der früher so oft beobachteten Entzündungen der Luftwege und Pneumonien nach Aetherinhalationen ist von Hölscher eingehend untersucht worden. Nach seinen Tierversuchen beruht das Trachealrasseln bei der Aethernarkose auch des Menschen immer auf Speichelfluss und Aspiration von Mundinhalt und ist bei richtiger Technik wohl zu vermeiden. Dass die Aspiration von Aethertröpfchen vermieden werden muss, wurde schon oben gesagt. Beachtet man dies nicht, so treten Hustenstösse, Schleimmassen, Lungenödem oder partielle Anschoppungen der Lunge auf. Bei Vermeidung dieser Fehler wird nicht einmal das Spiel der Flimmern in den Luftwegen durch den Aether gestört. Von Nachwirkungen seitens des Gehirns nennt Kunkel starke Erregung nach der Narkose, rauschartige Dämmerzustände, Tage lang anhaltend, mit Lach- und Weinkrämpfen sowie endlich später letal auslaufenden Kollaps. Ich möchte alle diese Zustände für ganz gesunde Individuen in Abrede stellen. Von Nachwirkungen an anderen Organen lässt sich kurz sagen, dass solche bei sehr langer Dauer der Narkose zwar vereinzelt auftreten können, durchweg aber geringer sind als beim Chloroform. Die anatomischen Veränderungen sind am deutlichsten am Gehirn. Frau Stefanowska studierte sie an Mäusen; sie fand sie besonders an den Ganglienzellen der Hirnrinde, und zwar am Zellkörper und an den Dendriten. Sie sollen durch Verflüssigung des Protoplasmas zu stande kommen. Wright fand bei Kaninchen und Hunden die Veränderungen der Neuronen analog den vom Chloroform erzeugten. Eine Nachwirkung ganz anderer Art kann eintreten, falls Aether zu analeptischen Zwecken unter die Haut gespritzt und dabei ein kleines Gefäss angestochen wird. Der eindringende Tropfen wird im Gefäss gasförmig und dehnt sich dabei stark aus. Dadurch wird das Blut verdrängt und gleichzeitig die Gefässwand alteriert, so dass das langsam nachrückende Blut Gerinnsel bildet, die sich bis in entfernte Gefässe fortsetzen und schwere thrombotische Störungen veranlassen können. War der Aether in der Nähe eines Nervenästchens injiziert worden, so können durch sich fortsetzende Degeneration desselben Lähmungen entstehen. Man spritze daher lieber überhaupt

keinen Aether ein oder wenigstens nicht am Unterarme, denn gerade hier ist der klassische Sitz der Aetherlähmungen.

c) Chronische Vergiftung, Aetherismus.

Durch chronischen Missbrauch des Aethers als Genussmittel entsteht der dem Alkoholismus analoge Aetherismus. Er ist in Irland vor 60 Jahren durch die gegen den Whisky gerichteten Temperenzbestrebungen der Geistlichkeit, namentlich des Paters Mathew, wachgerufen worden. Dass Mathew direkt den Aethergenuss eingeführt hat, möchte ich nicht glauben. Thatsache ist jedenfalls, dass es seit Jahrzehnten in Nordirland mindestens 46 000 katholische alkoholabstinente Aethertrinker giebt. Andere nicht temperente Iren benutzen die Hoffmannschen Tropfen, Liquor anodynus Hoffmanni, d. h. ein Gemisch von Aether mit der dreifachen Menge Alkohol. Die Mengen von Aether, welche in einer Sitzung schliesslich vertilgt werden können, sollen sich bei einzelnen Iren bis auf 15 g Aether belaufen. Solche Quantitäten sollen nach Draper 2—6mal täglich genommen werden. Der Rausch soll rascher eintreten, aber auch rascher schwinden als beim Schnaps. Aus Frankreich wurde 1870 der erste, aber wohl vereinzelte, Fall von Aethersucht durch Martin beschrieben. Er betraf eine Dame, welche wegen Verdauungsbeschwerden täglich vor der Mahlzeit ein in Aether getauchtes Stück Zucker zu sich nahm und nach 1½ Monaten Tremor, Magenschmerzen, Erbrechen, Wadenkrämpfe, Ohrensausen, Kopfweh, Herzklopfen etc. bekam. Alles dies schwand, als ihr der Aether gewaltsam entzogen wurde. Ein zweiter Fall aus Frankreich betraf eine vornehme Dame, die durch Aether ganz degenerierte und oft betrunken in den Strassen aufgegriffen wurde. Unabhängig von Irland scheint in Russland wie das Trinken von kölnischem Wasser statt Schnaps so auch das von Aether vor etwa 30 Jahren aufgekommen zu sein. Bereits Anfang der Neunzigerjahre hatte diese Unsitte die ostpreussische Grenze erreicht. Allmählich hat sie dort in den Kreisen Memel und Heydekrug Anklang gefunden, wie wir aus Berichten von Sommer und von Cohn wissen. Danach wurden allein in der Stadt Memel binnen eines Jahres zu Trinkzwecken 69 Ballons Aether zu je 60 Liter und im Landkreise Memel 74 Ballons zu je 60 Liter, zusammen also 8580 Liter Aether lediglich zu Trinkzwecken verkauft. Zu diesen kommt aber noch eine weitere Menge, welche von Fischern, Schiffern und Ueberläufern von anderswoher eingeführt worden war. Im Kreise Heydekrug soll der Verbrauch noch grösser sein. Ein Bauer in Trossno liess zur Feier der Hochzeit seines Sohnes zwei Eimer Aether kommen, welcher Feuer fing und dabei sechs Kinder tötete, einen Erwachsenen lebensgefährlich und 14 andere mehr oder minder schwer verletzte. Seit 1904 wird auch aus den polnisch sprechenden Gegenden der Ostmarken gemeldet, dass dort das Aethertrinken unter der ärmeren Bevölkerung um sich greift. Auch in Oesterreich hat der Aetherismus bereits seinen Einzug gehalten und zwar in verschiedene Kronländer, namentlich aber in Galizien. Er wird dort teils tropfenweis unvermengt, teils glasweis in Mischungen mit Schnaps und Rum genommen. Schon 1900 sah der Oberste Sanitätsrat sich genötigt, bei der Regierung dagegen vorstellig zu werden.

Die chronischen Wirkungen ähneln durchaus denen des Alkohols. Es kommt zuerst zu Lebervergrösserung mit Fetteinlagerung, später zu cirrhotischen Prozessen in der Leber und zu Degeneration der Nieren, des Herzmuskels, der Gefässwandungen etc. Bei Entziehungskuren treten zunächst dieselben Abstinenzerscheinungen wie bei Trinkern ein. Nach irischen Berichten werden fast alle Gebesserte bald wieder rückfällig. — In ganz vereinzelten Fällen von Aetherismus wurde der Aether nicht getrunken, sondern immer eingeatmet. Besonders bekannt geworden ist ein Berliner Student, „Aetherfritz", der schliesslich durch dieses Laster ganz verkam und eines Morgens tot auf der Strasse aufgefunden wurde.

Lit. Zunächst seien kurz die im Arch. exp. P. enthaltenen experimentellen Arbeiten aufgezählt. Bd. **1**, p. 1 (Wirk. auf Blutgerinnung); Bd. **16**, p. 90 (auf Augenbewegungen); Bd. **21**, p. 348 (auf Magenbewegungen); Bd. **21**, p. 348 (Antagonismus); Bd. **26**, p. 212 (auf Blut); Bd. **28**, p. 408 (auf Hautresorption); Bd. **33**, p. 407 (zur Narkose nötige Menge); Bd. **34**, p. 146 u. 395 (aufs Herz); Bd. **34**, p. 1 (Nachwirk.); Bd. **41**, p. 12 (auf Blutgase u. Blutalkalescenz); Bd. **41**, p. 172 (aufs isolierte Warmblüterherz); Bd. **42**, p. 269 (Hautödem bei Verg. durch Aether); Bd. **42**, p. 418 (auf das Gefässsystem); Bd. **43**, p. 435 (Vergleich mit Kohlenwasserstoffen); Bd. **43**, p. 451 (auf Vaguserregbarkeit); Bd. **44**, p. 140 (Glukosurie); Bd. **47**, p. 100 (auf Resorption); Bd. **52**, p. 459 (aufs Herz); Bd. **52**, p. 481 (Aetherglukosurie).

Snow, Papers on Narcotism by inhalation. London Med. Gaz. vol. **41—42**, 1848. — Derselbe, On Chloroform and other Anaesthetics. London 1858. — Boerrigter, Arch. der Pharmazie 1885, p. 532 (im Aether ist oft H_2O_2 enthalten). — O. Kappeler, Arch. f. kl. Chir. Bd. **37**, 1887 (Pulskurven in Aethernarkose). — Fritz Fueter, D. Z. f. Chir. Bd. **29**, 1888, H. 1 (die von Dumont verbesserte Julliardsche Maske wird empfohlen). — Dumont, Schweizer ärztl. Korr.-Bl. 1889, Nr. 23; Ther. Mh. 1889, p. 87. — W. R. Dunstan & F. S. Dymond, Journ. of the Chem. Soc. **336**, 1890, p. 988 (im Aether H_2O_2, Aldehyd, Essigsäure als Verunreinigungen). — A. Hunt, Lancet 1890, II, 13 sept. (Todesfall). — E. Samter, Lähmung durch Aether. Diss. Berlin 1891 (24 Fälle, meist Radialislähmung). — Hor. Wood, Internat. Kongress zu Berlin, Bd. **1**, 1891, p. 133. — J. de Boeck & J. Verhoogen, Contribution à l'étude de la circulation cérébrale. Bruxelles 1890 (Versuche über die Einwirkung von Aether, Morphin und Kohlensäure auf die Blutströmung im Gehirn). — Julliard, Rev. Suisse 1891, Nr. 2, p. 81. — Ernest Hart, Brit. med. Journ. 1890, 18 oct., p. 885. — E. Biddlecombe, Brit. med. Journ. 27 febr. 1892 (Todesfall). — Mc. William, Journ. of Physiol. **13**, 1892, p. 861 (Kurven betreffend die Einwirkung auf das Gefässsystem). — Wilson, Virch. Jbt. 1892, I, p. 379 (Synkope nach Aether). — Anthony, ebenda p. 379 (analoger Fall). — H. Dreser, Beitr. zur kl. Chir. Bd. **10**, 1893, p. 412. — S. Baker, Brit. med. Journ. 1893, I, 21 jan., p. 137 (Todesfall). — W. Thompson, Brit. med. Journ. 1893, II, 27 sept. (Todesfall). — Lister & Silk, Lancet 1893, II, p. 1186 (Kollaps). — Slade Baker, Brit. med. Journ. 1893, I, p. 137 (Todesfall). — Lancet 1893, I, p. 158 (Todesfall). — Garrè, D. m. W. 1893. p. 958. — Derselbe, Die Aethernarkose. Tübingen 1893. — N. Kaefer, St. Petersb. m. W. 1893, Nr. 25 (Einbürgerung des Aethers in Russland). — L. Fischel, Ein Beitrag zur Kasuistik der Radialislähmungen nach Aetherinjektionen. Diss. Berlin 1893. — Kionka, siehe das Citat auf S. 908. — Homeyer, Apoth.-Ztg. 1894, p. 239 (Aethernarkose vom chem. Standpunkte aus). — H. Dreser, Beitr. z. kl. Chir. Bd. **12**, 1894, H. 2 (über die Wanschersche Maske). — Herhold, D. m. W. 1894, Nr. 16, p. 361 (Todesfall). — Poppert, ebenda Nr. 37 u. 43 (Todesfall). — Lépine, Tschmarke, Grossmann, Senger, Heusler, Körte, Vogel, Schönheimer etc., Virch. Jbt. 1894, I, p. 390 (Aethernarkose). — Frantz, Diss. Würzburg 1895, citiert bei Kunkel, Handb. p. 434. — R. Hölscher, Exp. Untersuchungen über die Entstehung der Erkrankungen nach Aethernarkose. Diss. Kiel 1898; Arch. f. kl. Chir. Bd. **57**, 1898, H. 1. — Leppmann, Grenzgebiete Bd. 4, 1899, H. 1 (Wirk. der Aethernarkose auf den Stoffwechsel). — Ludw. Horwitz. Ueber eine neue Methode zur Bestimmung des Aetherdampfes in der Luft. Diss. Würzburg 1900. — Ham. Wright, Journ. of Phys. **26**, 1901. p. 30. — Mich.

Stefanowska, Neurol. Cbl. 1901, p. 517. — P. Sudeck, M. m. W. 1901, Nr. 7 u. Chir. Cbl. 1902, Nr. 13, p. 353 (Operieren im Aetherrausch). — v. Mikulicz, Arch. f. kl. Chir. Bd. 64, 1901 (Indikationen der Aethernarkose). — Eastes, Brit. med. Journ. 1901, I, 23 fevr. (das englische Komitee empfiehlt in seinem neunten Berichte den Aether als ungefährlichstes Anästhetikum). — Waller, Brit. med. Journ. 1901, I, 23 fevr. (tadelnde Kritik des Komitees). — Johanna Gunning, Beitr. zur kl. Chir. Bd. 28, 1901, p. 253 (günstiger Bericht über 2068 Aethernarkosen der Krönleinschen Klinik). — Costa & Kalteyer, Ther. Gaz. 1902, Nr. 1, p. 56. — C. Crouch & E. M. Corner, M. m. W. 1902, Nr. 26 (Aether ist mindestens ebenso gefährlich als Chloroform). — M. Kochmann, Arch. internat. de Pharmacod. 10, 1902, p. 347 (Mischnarkosen). — J. Pfannenstiel, Gyn. Cbl. 1903, Nr. 1, p. 8 (Vorzüge der Aethernarkose). — Kroemer, ebenda p. 16 (Technik der Aethernarkose). — Schulz, D. militärärztl. Z. 1903, H. 6 (Aetherlähmungen). — Lichtenauer, B. kl. W. 1904, p. 151. — G. Schwinning, Ueber die Sättigung des Tierkörpers mit Aether während der Narkose. Diss. Giessen 1904. — Hofmann, M. m. W. 1904, Nr. 10 (Frühnarkose). — Fuchs, Ther. Mh. 1904, p. 159 (warme Empfehlung der Aethertropfmethode von Witzel). — Hartog, ebenda p. 159 (Skopolamin-Aethernarkose empfohlen). — Th. Rovsing, Hospitalstidende 1904, Nr. 19—21. — Har. Seidelin, ebenda Nr. 34, p. 856 (Todesfall). — J. M. Anders & Napoleon Boston, Therap. Gaz. 1904, nov., p. 721.

Aetherismus. G. Marlin, Gaz. des hôp. 1870, Nr. 54, p. 213. — H. Napier Draper, Virch. Jbt. 1870, I, p. 329. — Annales médico-psychologiques 1888, jan.; Neurol. Cbl. 1889, Nr. 5, p. 145. — Ernest Hart, Brit. med. Journ. 1890, II, 18 oct.; Ther. Mh. 1891, p. 161. — Sommer, Neurol. Cbl. 1891, Nr. 4, p. 128 u. 1899, Nr. 5, p. 194. — Cohn, Kl. ther. W. 1898, Nr. 16, p. 555; Vj. f. ger. Med. [3 F.] Bd. 15, H. 2. — Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1903, p. 44.

Anhang. Ich möchte einige toxikologisch weniger wichtige flüchtige Stoffe hier kurz anfügen.

1. Der **Essigäther,** Aether aceticus, $CH_3COO \cdot C_2H_5$, wird auch als **Essigsäureäthylester** oder als Aethylacetat bezeichnet. Er bildet eine bei 74° siedende, angenehm riechende Flüssigkeit. Wie der Aether ist er leicht entzündlich. Bei Versuchen, ihn als Ersatzmittel des Aethers zur Inhalationsnarkose zu verwenden, hat er sich als relativ ungefährlich, aber auch als weniger narkotisch wirkend erwiesen (Bosch, Bruns, Sedillot, Kulneff). Ein Excitationsstadium soll bei Inhalation nicht vorkommen, während nach subkutaner Darreichung ein solches wohl vorhanden ist, denn Krautwig konnte an morphinisierten Kaninchen die Atemgrösse dadurch andauernd erheblich steigern. Eine Erhöhung des Blutdruckes tritt allerdings nicht ein. Nach Windisch bildet der Essigäther einen wesentlichen Bestandteil der Bukettsubstanzen des Kognak, Rum und Arak. Daneben enthalten diese drei Getränke auch noch kleine Mengen des **Aethylesters** der **Ameisensäure,** der **Buttersäure** und der **Kaprinsäure.** Auch in Früchten kommen solche Bukettsubstanzen vor, so z. B. der **Aethylester** der **Buttersäure** im Aroma der Ananas, und der **Isoamylester** der **Essigsäure** bildet das sogen. Birnöl. Die Blume und der Geruch der Weine besteht aus einigen schon in der Traube enthaltenen Stoffen (z. B. beim Muskateller), die uns hier nichts angehen, und aus gewissen erst bei langsamer Gärung sich bildenden Schmeck- und Riechstoffen, von denen die Weinäther die wichtigsten sind. Der sogen. Oenanthäther, auch Weinöl genannt, besteht der Hauptsache nach aus dem **Aethylester** der **Kaprinsäure** und der **Kaprylsäure.** Auch im Kornschnaps sind diese beiden Stoffe gefunden worden. Unter den Weinäthern ist weiter auch noch der **Amylester** und **Propylester** der **Kapronsäure, Kaprinsäure** und

Kaprylsäure zu nennen. Die Kunstweine erhalten einen Zusatz eines künstlich hergestellten Gemisches solcher Ester. Alle genannten Substanzen wirken dem Essigäther analog, d. h. sie wirken erst leicht anregend und nachher narkotisch. Diese Narkose klingt in ein nachhaltiges Eingenommensein des Kopfes aus.

Lit. P. Albertoni & Lussanna, Lo Sperimentale **34**, 1874, p. 136 des Sep.-Abdr. — Laborde, Bullet. de l'acad. de méd. [2 sér.] **20**, 1888, Nr. 40 u. 42. — K. Windisch, Veröff. des Kaiserl. Ges.-Amtes Bd. 8, 1892, p. 257. — P. Krautwig, Inn. Cbl. 1893, p. 353. — Kulneff, Virch. Jbt. 1895, 1, p. 361.

2. Das **Pental** oder **Amylen**, richtiger **Isoamylen**, ${CH_3 \atop CH_3}>C:C<{H \atop CH_3}$ darf weder mit dem später zu besprechenden Amylenhydrat noch mit dem im Petroläther vorkommenden Pentan C_5H_{12} verwechselt werden. Das Pental wurde schon 1857 einmal in ärztliche Benutzung gezogen und 1891 durch v. Mering und Hollaender von neuem als Inhalationsanästhetikum empfohlen. Es ist eine feuergefährliche Flüssigkeit, welche sich mit Aether und Chloroform gut mischt. Der Geruch ist eigenartig an Senf erinnernd. Bei richtig geleiteter Einatmung tritt schon zu einer Zeit, wo das Bewusstsein noch nicht völlig geschwunden ist, die zu einer kleinen Operation nötige Abschwächung der Schmerzempfindung ein. Das Excitationsstadium ist deutlich ausgesprochen, aber meist heiterer Natur. Als 1893 gleich vier Todesfälle durch das Mittel verursacht wurden, versank es von neuem in Vergessenheit. Nach Tierversuchen von Rieth und von Sackur lähmt es das vasomotorische und das respiratorische Centrum rasch und nachhaltig. Im Blute kommt es bei direktem Kontakt zu Methämoglobinbildung. Bei Kaninchen tritt auch nach vorheriger Atropinisierung Pupillenverengerung ein. Von beim Menschen beobachteten Nebenwirkungen nenne ich klonische Krämpfe, Cyanose, Asphyxie, Albuminurie.

Lit. J. Snow, Lancet 1856, Nr. 26; Med. Times and Gaz. **14**, 1857, p. 60, 82, 332, 375, 379; **15**, 1857, p. 133 u. 381; Pharm. Journ. **16**, 1857, p. 427. — Spiegelberg & Lohmeyer, Deutsche Klinik Bd. **9**, 1857, p. 183 u. 193. — L. Hollaender, Ther. Mh. 1891, Okt. u. 1892, Jan. — V. v. Rogner, Wiener m. Presse 1891, Nr. 51, p. 1938. — E. Weber, M. m. W. 1892, Nr. 7. — Breuer & Lindner, W. kl. W. 1892, Nr. 3 u. 4. — Hägler, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1892, Nr. 6. — Bremme, Vj. f. ger. Med. **5**, 1893, p. 80 (Todesfall). — P. Sackur, Virch. Arch. Bd. **130**, 1893, p. 31 (Todesfall). — G. Sick, D. m. W. 1893, p. 304 (2 Todesfälle). — H. Rieth, Beitr. zur kl. Chir. Bd. **10**, 1893, p. 189. — Natalie Kleindienst, Z. f. Chir. Bd. **35**, 1893, p. 333. — M. Bauchwitz, Ther. Mh. 1893, p. 352. — P. Philip, Arch. f. Kinderheilk. Bd. **16**, 1893, p. 203. — Tscherwinski, siehe die auf S. 913 citierte Arbeit. — Kossa, Neumann, Reyschoot, siehe in Schmiedeberg, Grundriss, dritte Aufl., p. 30. — Bock, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 173 (Wirk. auf das isolierte Säugerherz). — Elfstrand, ebenda Bd. **43**, 1900, p. 435 (Vergleich mit Pentan).

3. Das **Pentan** C_5H_{12} gehört zu den Grenzkohlenwasserstoffen und existiert in mehreren Isomeren. Das normale $CH_3(CH_2)_3CH_3$ ist reichlich im Petroläther enthalten. Es bildet eine farblose, schwach riechende, leichtbewegliche Flüssigkeit und siedet schon bei 45° C. Elfstrand, der es an Warm- und Kaltblütern prüfte, fand, dass es an Kaninchen bei Einatmung schwache Narkose macht, die mit Muskelzittern verbunden ist. Katzen und Hunde konnten nur unvollständig

anästhesiert werden, ja die Reflexerregbarkeit war manchmal nicht nur nicht herabgesetzt, sondern erhöht. Der Blutdruck wird beträchtlich herabgesetzt.

Lit. M. Elfstrand, Arch. exp. P. Bd. **43**, 1900, p. 435.

4. Unter **Benzin** oder genauer **Petrolbenzin** versteht man in Deutschland ein benzolfreies Gemisch, welches den bei 65—70° C. siedenden Anteil des amerikanischen Petroleums bildet und hauptsächlich aus den Grenzkohlenwasserstoffen **Hexan** C_6H_{14} und **Heptan** C_7H_{16} besteht. In anderen Ländern, namentlich in Frankreich, wird das Wort Benzin als Synonymum für Benzol gebraucht, woraus eine Kette von Irrungen entstanden ist. Da das Benzin bei uns das gewöhnliche Mittel zum Handschuhwaschen und zur Entfernung von Fettflecken aus Kleidern ist, und da es auch in der Technik vielfach als Lösungsmittel und als Kraftquelle benutzt wird, ist Gelegenheit zu Vergiftungen vorhanden, und in der That sind solche sowohl durch Einatmung als durch Einnehmen bereits mehrfach vorgekommen. Sie machen lokale Reizerscheinungen im Intestinaltraktus und Lähmungen des Centralnervensystems. Bei einem zweijährigen Knaben, welcher einen Schluck Benzin genommen hatte, kam es nach Falk sofort zu Verdrehen der Augen, und nach 10 Minuten war er tot. Bei einem vierjährigen Knaben, der etwas Benzin getrunken hatte, bestanden nach K. Chelchowski die Symptome in Betäubung, Lähmung der motorischen Sphäre, Erosionen am Halse, Magenbeschwerden, Nierenreizung (Albuminurie, Zylindrurie), Cyanose. Bei einem Manne, der 50 g in suizidaler Absicht genommen hatte, erfolgte Zittern, Trismus, Schwindel, aber keine komplette Bewusstlosigkeit. Bei Einatmung des Benzins sind sowohl akute als chronische Vergiftungen zu stande gekommen. In einem von Foulerton beschriebenen Falle erkrankte ein Arbeiter, welcher sich in einem leeren, von der Sonne stark erwärmten Bassin von Petrolbenzin aufhielt, an Bewusstlosigkeit, später abwechselnd mit Anfällen von hysterischem Lachen, Livor faciei, Muskelzittern, Zuckungen in Armen und Beinen, kalten Schweissen, Mydriasis, Verlangsamung, Irregularität und Schnarchen der Atmung und Schwäche des Herzschlages, erholte sich aber in 2 Stunden. Bei einem Drogistenlehrling trat durch Einatmen der Dämpfe 12stündige Bewusstlosigkeit und erst nach einer Woche völlige Genesung ein. Ein 19jähriger Mann, der einen Behälter mit Petrolbenzin reinigte, wurde einem Bericht von Leidy zufolge bald darauf anscheinend tot auf dem Boden desselben vorgefunden. Nach vielen Wiederbelebungsversuchen Anfall von allgemeinen Krämpfen: dabei Cyanose, kalte Extremitäten, sehr schwache Respiration, Mydriasis, Nystagmus, Lähmung der Beine, der Blase, des Mastdarms; Harn ätherisch riechend. Bei künstlicher Atmung und Reibung des Körpers nach $1/2$ Stunde einige tiefe Atemzüge, nach einer Stunde Wiederkehr des Bewusstseins; starke Kopfschmerzen, aber noch an demselben Tage völlige Genesung. Hewelke in Warschau berichtet über zwei Mädchen, welche beim Waschen von Handschuhen mit Benzin in eine angenehme Betäubung verfielen, wodurch sie veranlasst wurden, sich absichtlich mit Benzininhalationen zu berauschen. Rosenthal berichtete Analoges aus Deutschland. — Diesen dem vorigen Jahrzehnt angehörigen Berichten

reihen sich aus dem letzten die folgenden an. Ein 1½jähriges Kind, welches ungefähr einen Esslöffel Benzin getrunken hatte, war binnen 15 Minuten betäubt. Trotz Entleerung des stark nach Benzin riechenden, bereits etwas blutigen Mageninhaltes durch Rosenthal nahm die Intensität der Wirkung noch ¾ Stunden hindurch zu. Der Puls wurde undeutlich, die Atmung rasselnd, der Leib aufgetrieben. Die Exspirationsluft roch deutlich nach Benzin. Dann folgte Schweissausbruch, Schlaf und Genesung. Einem englischen Berichte von Spurr zufolge trank ein 20jähriges Mädchen in selbstmörderischer Absicht etwa 30 g Benzin. Bald darauf erhielt sie ein Brechmittel, welches seine Wirkung that. Sieben Stunden später befand sie sich in einem jammervollen Zustande, litt an entsetzlichem Brennen in Magen und Brust, grossen Schluckbeschwerden und einem Gefühl äusserster Schwäche; die Zunge war wie mit weisser Farbe angestrichen, und der Schlund sah ähnlich aus. Der Puls zeigte 88 Schläge. Am nächsten Tage verschlimmerte sich der Zustand bedeutend. Die Schmerzen in Kehle und Magen waren unerträglich; die Aufnahme selbst von flüssiger Nahrung war unmöglich, der Atem sehr kurz und schnell. Die Temp. stieg auf 41° C. 50 Stunden nach der Vergiftung trat der Tod ein. Die Sektion ergab intensive Entzündung der Atmungswege, des Magens und fast des ganzen Verdauungskanals; das Herz war normal. Das Gehirn und die Gehirnhäute waren mit Blut überfüllt, die Blutgefässe stark zusammengezogen. Beide Unterlappen der Lunge waren angeschoppt. Nach Zörnlaib trank ein 2½jähriger Knabe 40—50 g Benzin und war in einer halben Stunde tot. In einem von Racine berichteten Falle trank ein 2jähriges Kind 10—15 g Benzin, wurde rasch cyanotisch, bewusstlos, bekam weite Pupillen, kalte Haut, kleinen jagenden Puls, Konvulsionen und starb. Die Sektion ergab fast in allen Organen Blutaustritte. Die Schleimhaut der Luftwege, des Magens und Darmes war gerötet und geschwellt, Gehirn und Hirnhäute hyperämisch; das Blut und die Leichenflecke erinnerten durch ihre kirschrote Farbe an Kohlenoxyd. Eine Erklärung dafür habe ich nicht. Dorendorf berichtet, dass zwei Kautschukarbeiter nach vielmaliger Einatmung von Benzin Kopfdruck, Gedächtnisschwäche, Appetitmangel, Muskelschwäche und fibrilläre Zuckungen bekamen. Tierversuche und Nachforschungen in der Fabrik sollen ergeben haben, dass in der That das Benzin die Ursache des Leidens war, welches in Gummifabriken nicht selten sei und an Hysterie erinnere. Wir haben S. 823 erfahren, dass ähnliches auch vom Schwefelkohlenstoff behauptet wird. Peters beschrieb ein 14jähriges benzinsüchtiges Mädchen, bei welchem sich Neuritis retrobulbaris entwickelt hatte. Tierversuche, welche schon 1890 Montalti angestellt hat, beweisen die lokal reizende Wirkung unseres Giftes für den Verdauungstraktus. — Ueber die lokalen Wirkungen des **Petroleum** ist schon S. 668 gesprochen worden.

Lit. J. Guyot, Bullet. et mém. soc. méd. d'hôp. de Paris 1880, p. 191. — Neumann & Pabst, Rundschau f. d. Interessen d. Pharm. 1883, Nr. 33, p. 697. — Kasam-Beg, Dnewnik obscht. wratsch. w Kasani 1885, p. 146. — C. Binz, B. kl. W. 1886, p. 246. — Foulerton, Lancet, 6 nov. 1886, p. 865. — A. Filippi, Sperimentale, marzo 1889, p. 298. — J. Leidy, Ther. Gaz. 1889, p. 443. — D. Galian, Schm. Jb. **285**, 1905, p. 159 (mehrere leichte Verg. durch Einatmung). — Rud. Weissenberg, Quantit. Versuche über die Giftigkeit von Benzin und Benzol. Diss. Würzburg 1904. — Montalti, Lo Sperimentale 1890, febbr., p. 138.

— Falk, Vj. f. ger. Med. Bd. 3, 1892, p. 399. — Ernst Rosenthal, Inn. Cbl. 1894, p. 281. — F. Spurr, Lancet 1899, I, 3 june. — Peters, D. m. W. Vereinsbeil. 18. Okt. 1900, p. 249. — Dorendorf, Z. f. kl. M. Bd. 43, 1901, p. 42. — Racine, Vj. f. ger. Med. Bd. 22, 1902, p. 63.

Petroleum. Therap. Gaz. 1895, Nr. 9, p. 604. — Friedeberg, Inn. Cbl. 1902, p. 1042. — Aronheim, Med. Woche 4, 1903, Nr. 38, p. 421. — Die übrige Lit. siehe S. 672.

5. Das **Benzol** C_6H_6, ungenau auch **Steinkohlenbenzin** genannt, wurde schon S. 133 kurz besprochen. Da es ebenfalls bei Einatmung sowie nach innerlichem Einnehmen narkotisch wirkt, hätte es auch hier besprochen werden können. Dem dort Gesagten sei ergänzend folgendes zugefügt. Es ist schon vor Jahrzehnten durch Simpson und durch Snow auf seine Wirkungen geprüft worden. Die Genannten fanden, dass es als Inhalationsanästhetikum für den Menschen nicht in Betracht kommen kann, da es unbequeme Neben- und Nachwirkungen wie Muskelzittern, Rauschen im Kopfe etc. hat. Nach Benech macht es bei Meerschweinchen Glukosurie, aber nicht beim Kaninchen und nicht beim Hund. Wie giftig das Benzol für den Menschen ist, dafür haben wir mehrere Belege aus dem letzten Jahrzehnt. Wie die badische Fabrikinspektion mitteilt, wurde ein Arbeiter in Höchst, welcher den Innenraum eines Reservoirs mit einer Lösung von Bitumen in Rohbenzol auszustreichen hatte, von den Benzoldämpfen bald berauscht und glich einem schwer Trunkenen. An der Luft erholte er sich zwar scheinbar, erkrankte aber nach wenigen Tagen ohne neue Gelegenheitsursache an Lungenspitzenkatarrh und Brustfellentzündung und genas nicht wieder ganz. Beinhauer berichtet, dass ein Arbeiter, welcher 4 Minuten lang aus einem Kessel Benzol zu schöpfen hatte, bewusstlos wurde und starb. Die Sektion ergab aromatischen Geruch der Organe, Hirnhyperämie, Schlaffheit des Herzens, namentlich aber saure Reaktion des Blutes und Auflösung fast aller Blutkörperchen. Unverändertes Benzol war nicht nachweisbar. Sury-Brenz berichtete schon 1888, dass in einem Raume, wo ein chemisches Präparat aus Benzol umkrystallisiert worden war und mittelst einer Schleuder davon befreit wurde, der betreffende Arbeiter, welcher unerlaubterweise die Fenster geschlossen hatte, bewusstlos wurde und starb. Diese Angabe wird durch Beinhauers Fall bestätigt. Unter solchen Umständen wird es verständlich, wenn Staehelin vor kurzem erklärt hat, das Leuchtgas werde durch Benzolbeimischung giftiger, als es durch seinen Kohlenoxydgehalt ist. Was die vorhin erwähnte hämolytische Wirkung anlangt, so wird dieselbe nicht nur durch obigen Sektionsbericht, sondern auch durch eine Beobachtung am Lebenden gestützt. Wie Chelchowski berichtet, wurde nämlich ein 6jähriger Knabe, welcher einen Schluck anilinfreies Benzol getrunken hatte, bald am ganzen Körper livid, kollabierte und liess später einen „dunkelschwarzen" Urin mit viel Eiweiss und zahlreichen Zylindern. Offenbar war Hämoglobin und Methämoglobin darin enthalten. Ich selbst konnte bei Katzen, obwohl diese sehr leicht Hämolyse bekommen, sowie auch bei Kaninchen durch Subkutaneinspritzung von reinem Benzol allerdings keine Ausscheidung von Blutfarbstoff im Harn erzielen.

Lit. Benech, Gaz. méd. de Paris 1878, p. 644. — Sury-Brenz, Vj. f. ger. M. Bd. 49, 1888, p. 142 u. 345. — K. Chelchowski, Gazeta lekarska 1891,

Nr. 7. — Kelinack, Gaz. méd. 1893, p. 541 (Tod durch Benzin, welches wohl Benzol gewesen ist; starker „Anilingeruch" der Organe). — Beinhauer, M. m. W. 1896, p. 915. — Chem. Industrie 1903, Nr. 10. — R. Staehelin, Chem. News 89, 1904, p. 74. — Die übrige Lit. siehe S. 134.

6. Das **Cyclopentadien** C_5H_6 hat folgende Struktur $H_2C\langle\begin{matrix}HC:CH\\ |\\ HC:CH\end{matrix}$.
Es wurde von Kraemer & Spilker aus dem **Rohbenzol** des Steinkohlenteers dargestellt. Es geht leicht aus dem flüssigen Zustande in eine feste dimolekulare Verbindung, das Dicylopentadien über, riecht penetrant und siedet bei 41° C. Es wurde von Elfstrand an Warm- und Kaltblütern geprüft. Es wirkt bei Einatmung narkotisch, wirkt aber gleichzeitig auch auf die Muskulatur, sich äussernd bei Fröschen in Muskelstarre und bei Kaninchen in gelegentlichen Konvulsionen. Der Herzschlag wird während der Narkose unregelmässig. Das Erwachen aus der Narkose ist ein sehr langsames, so dass die Kaninchen erst nach 18 Stunden wieder normal waren. Subkutaninjektion von weniger als 1 ccm pro kg Kaninchen erzeugte die heftigsten allgemeinen Krämpfe und tötete nach 4½ Stunden. Die Sektion ergab, dass das Mittel ausserordentlich starke lokale Reizung veranlasst hatte (Blutaustritte, Hyperämie, Erguss in Pleura und Herzbeutel). Das Blut war aber nicht verändert. So wird es verständlich, dass das Rohbenzol noch giftiger wirkt als das gereinigte.

Lit. M. Elfstrand, Arch. exp. P. Bd. 43, 1900, p. 435.

4. Stickstoffoxydul.

Das Stickstoffoxydul N_2O wird auch Lachgas oder Lustgas genannt. Es ist ein farbloses, geruchloses Gas, welches jetzt in komprimierter Form in Stahlcylindern garantiert rein in den Handel kommt. Früher, wo man es sich selbst darstellen musste, enthielt es häufig höhere Oxyde des Stickstoffs, sowie auch Kohlenoxyd und wirkte dann natürlich sehr giftig. Da das N_2O von Wasser 30mal reichlicher als der Sauerstoff absorbiert wird, kann man vermuten, dass es auch von den Gewebsflüssigkeiten und Zellen unseres Körpers in grösseren Mengen gebunden wird, als dies bei indifferenten Gasen der Fall ist. Dass es zu den Gehirnzellen eine spezifische Beziehung besitzt, ist deshalb wahrscheinlich, weil es in Fetten sich doppelt so stark löst als in Wasser.

Aet. und **Stat.** Das Lustgas ist das älteste Inhalationsanästhetikum; es wurde schon 1844, also vor dem Chloroform, von Horace Wells therapeutisch verwendet. Sehen wir von den bis 1892 vorgekommenen neun Todesfällen ab, die alle auf ein Gas bezogen werden können, welches vielleicht nicht absolut rein war, so müssen wir sagen, dass es eine Statistik aufzuweisen hat, welche weit günstiger ist als die des Aethers, denn es wird nach Rumboll allein in England pro Jahr viermillionenmal angewandt und hat eine Reihe von Jahren hindurch keinen einzigen Todesfall aufzuweisen gehabt. Dass diese zahllosen Narkosen sich meist nur auf Zahnextraktion beziehen, weiss ich wohl.

Wirk. Da das N_2O nur bei dem Partialdruck von einer ganzen Atmosphäre auf den Menschen narkotisch wirkt, wird verständlich,

dass es beim Einatmen in Form eines Gemisches mit Luft nur etwas Heiterkeit oder gar keine Wirkung hervorruft. Lässt man es unverdünnt, also ohne Luft einatmen, so bewirkt es wohl Narkose; da es aber irresparabel ist, macht es gleichzeitig Erstickung und kann daher nur für kurze Operationen, wie Extraktion eines Zahnes oder Spaltung eines Furunkels gefahrlos benutzt werden. Für länger dauernde Narkosen muss man ein Gemisch von 20 Vol. Sauerstoff und 80 Vol. Lustgas unter entsprechender Erhöhung des Atmosphärendruckes einatmen. Dabei tritt zunächst eine völlige Empfindungslosigkeit und dann auch Bewusstlosigkeit bei normalem Sauerstoffgehalte des Blutes ein, wie P. Bert zuerst festgestellt hat. Herz und Atmung werden französischen Angaben zufolge nicht gefährdet, so dass in einem Falle bei einem Menschen die Narkose 7 Stunden lang fortgesetzt werden konnte. Bei einem Hunde hat Martin in Lyon die Narkose sogar 60—72 Stunden ununterbrochen dauern lassen, ohne dass das Tier starb. Der einzige Uebelstand dieser Narkose ist der, dass dazu der Raum unter erhöhten Atmosphärendruck gesetzt werden muss, was für ein Operationszimmer nicht gut durchführbar ist. Eine chemische Verbindung des N_2O mit dem Blutfarbstoff existiert nicht, obwohl Ulbrich dies behauptet; das Gas wird vielmehr rein physikalisch gelöst, ähnlich wie das Chloroform. Binz lässt die Möglichkeit offen, dass das N_2O im Organismus z. T. in Stickstoff und freien Sauerstoff zerlegt wird; diese Annahme ist jedoch unbewiesen und durchaus unwahrscheinlich. Detmer hat für Pflanzen dasselbe behauptet, ist aber von H. Moeller widerlegt worden. Eine lähmende Wirkung auf Pflanzenprotoplasma, Flimmerzellen und Protozoen ist nach Overton erst bei einem Partialdrucke von 3—5 Atmosphären zu erwarten.

Sympt. Bei Einatmung unter gewöhnlichem Druck und unter völligem Ausschluss der Luft tritt Mydriasis, Cyanose, Speichelfluss, Muskelstarre ein. Ferner steigt wie bei jeder Erstickung der Blutdruck erheblich an. Bei Einatmung eines Gemisches von 20 Vol. Sauerstoff und 80 Vol. N_2O tritt weder Cyanose noch Muskelstarre noch Blutdrucksteigerung ein, sondern Hallucinationen, Heiterkeit, Ideenverwirrung, Ohrensausen und Herabsetzung der Schmerzempfindung (Klikowitsch), so dass diese Art der Anwendung z. B. für den Geburtsakt empfohlen werden kann, namentlich da auch das Kind nicht gefährdet wird. Von unangenehmen Nebenwirkungen sind Kopfschmerz, Schläfrigkeit, Schwindel, Schwäche, Ausbruch epileptischer und hysterischer Krämpfe, Erbrechen, selten Asphyxie, Glottisverschluss und andere Atemstörungen beobachtet worden. Chronischer Lustgasmissbrauch ist bis jetzt nur einmal beobachtet worden, nämlich bei einem jungen Chemiker in Boston, der das Mittel täglich zum Zeitvertreibe einatmete und dadurch in einen monatelangen Rauschzustand mit sehr angenehmen Phantasien geriet, so dass er zur Entziehung des Mittels in eine Irrenanstalt gebracht werden musste. Betreffs aller Einzelheiten z. B. über die Todesfälle sei auf die ausführliche Zusammenstellung meines Schülers Rühl verwiesen.

Sekt. Namentlich nach wiederholter Einatmung bei Tieren sah Benno Müller das Bild der Verfettung in den Ganglienzellen des Gross- und Kleinhirns, in den Gefässwandungen, im Herzen

und in der Lunge auftreten. Aus dem mir vorliegenden Berichte Müllers ist aber nicht zu ersehen, ob diese Veränderungen nicht etwa lediglich auf die wiederholte Erstickung zu setzen sind. Die einwandfreieren Versuche der französischen Autoren machen dies wahrscheinlich. In der Lunge der an N_2O gestorbenen Menschen hat man mehrfach reichlichen Schaum in den Luftwegen gefunden, der z. T. aus aspiriertem Mundsekret bestanden haben dürfte.

Ther. Sauerstoffatmung, die durch Drehung eines Hahnes augenblicklich statt der N_2O-Zufuhr muss in Gang gesetzt werden können.

Lit. L. Hermann, Arch. An. u. Phys. 1864, p. 520. — Jolyet & Blanche, Arch. de physiol. norm. et path. 1873, p. 364. — P. Bert, Compt. rend. de la soc. de biol. 1878, Nr. 9, p. 108; Gaz. méd. de Paris 1878, Nr. 21, p. 257; Nr. 40, p. 498; Nr. 47, p. 579; Compt. rend. **87**, 1878, p. 728 u. **96**, p. 1271. — Zuntz & Goltstein, Pflüg. Arch. Bd. **17**, 1878, p. 135 u. 331. — R. Kobert, Ztschr. f. d. ges. Nat.-Wissensch. Bd. **51**, 1878, p. 843 (das Herz wird nicht geschädigt; das in der gewöhnlichen Weise gereinigte N_2O ist nicht ganz rein). — S. Klikowitsch, St. Petersburger med. W. 1880, p. 115 u. 249; Virch. Arch. Bd. **94**, Heft 1—2; Arch. f. Gynäkol. Bd. **18**, 1881, p. 81. — J. B. Rottenstein, Traité d'anesthésie chirurgicale. Avec 41 fig. Paris 1880. — F. I. Rühl, Materialien zu einer Monographie des N_2O. Inaug.-Diss. Halle 1881, p. 91. — C. Binz, Wiener med. Blätter 1884, p. 675. — H. Moeller, Ber. d. deutsch. bot. Ges. Jg. **2**, 1884, p. 35 u. 306. — K. Goebel, Deutsche Mnschr. f. Zahnheilkunde 1884, p. 279 (seltene Nachwirkung). — Alb. Doederlein, Vortrag auf der Nat.-Forsch.-Vers. zu Strassburg 1885 (Verwendung in der chir. Praxis, mit O_2 vermischt). — L. Hermann, Inn. Cbl. 1885, Nr. 10, p. 161. — P. Cazeneuve, Journ. de pharm. et de chim. **11**, 1885, p. 67 (das frisch dargestellte Gas ist stets unrein, trotz alles Waschens). — G. Campani, Ann. di chim. e di farm. **8**, 1888, p. 253 (besser als aus salpetersaurem Ammon erhält man N_2O durch Erhitzen von Zinnchlorür, Salzsäure und Salpetersäure). — Hillischer, Ueber die allgem. Verwendbarkeit der Lustgas-Sauerstoffnarkose in der Chirurgie und den respir. Gaswechsel dabei. Wien 1886. — Ulbrich, Prager med. W. 1887, p. 27. — D. W. Buxton, Korresp.-Bl. f. Zahnärzte Jg. 1887; Brit. med. Journ. 1887, 24 sept., p. 669 (Wirk. auf Blut). — Mac Mun, Internat. klin. Rundschau 1888, Nr. 4 (über dasselbe). — A. Rothmann, Oesterr.-Ung. Vj. f. Zahnheilk. 1888, Heft 2 (Wirkung auf Blut wird bestritten). — Claude Martin, Compt. rend. T. **106**, 1888, p. 290. — Pharmac. Ctrhlle 1888, Nr. 14 (chron. Verg.). — M. G. Watson, Journ. of the Brit. Dental Assoc. oct. 1879 (Tod einer 71jährigen Frau bei Zahnextraktion und Eröffnung des Antrum). — Rumboll, Brit. med. Journ. 1892, II, 29 oct. — J. Thornbury, Med. News **63**, 1893, p. 267 (Todesfall unter Herzschwäche). — John Adams, Lancet 1894, I, p. 738 (Tod durch Schleimaspiration). — Overton, siehe das Citat auf S. 895. — G. Beltrami, L'anesthésie générale par le protoxide d'azote. Paris 1905. — Benno Müller, Med. Woche **6**, 1905, Nr. 23 u. 24 vom 5. Juni u. 12. Juni.

Anhang. Man hat dem **Stickstoff** narkotische Wirkung zuschreiben wollen; er macht jedoch lediglich eine Erstickung. Dass das **Sumpfgas** CH_4 nicht (Herter) oder so gut wie nicht (Lüssem) narkotisch wirkt, wurde schon S. 897 erwähnt. Es bildet einen Bestandteil der schlagenden Wetter in Bergwerken und oft einen Bestandteil der Darmgase. Die Wirkung des **Aethans** C_2H_6 wirkt bei Einatmung ein wenig stärker narkotisch als das Methan. Der **Wasserstoff** ist ohne Wirkung.

Lit. Lüssem, Ueber die Wirkungen des Sumpfgases. Diss. Bonn 1885. — Herter, Bericht über den internat. med. Kongress zu Kopenhagen I, Physiol. p. 77. — Herm. Kaserer, Chem. Cbl. 1905, II, p. 980 (es giebt Bakterien im Ackerboden, welche Wasserstoff und Sumpfgas zu oxydieren vermögen).

5. Chloralhydrat.

Aet. und **Stat.** Das Chloralhydrat $CCl_3 . CHO . H_2O$, das Hydrat des Trichloraldehyds, hat seit seiner Einführung in den Arzneischatz von Zeit zu Zeit schwere Verg. veranlasst. Aus den Jahren bis 1880 hat Kane 63 tödliche Fälle ausfindig machen können; von 1880—1889 konnte Koppel etwa 40 Fälle zusammenstellen. Diese beträchtliche Zahl hat Veranlassung gegeben, die Maximaldose des Mittels in der deutschen Pharmakopöe von 5 g auf 3 g herabzusetzen. 5 g ist für Menschen mit geschwächtem Herzen unter allen Umständen eine bereits toxische Dose. Nach Kane haben sogar Dosen von 1,2 g schon mehrfach tödlich gewirkt, einmal selbst schon 0,9 g.

Wirk. Das Mittel macht bei lokaler Applikation starke Reizungserscheinungen. Bei interner Darreichung reizt es den Magen. Nach dem Uebergang ins Blut lähmt es in ähnlicher Weise wie das Chloroform, meist ohne merkbare vorhergehende Reizung, das Gehirn, Rückenmark, verlängerte Mark und das Herz. Die Gefässe werden central und peripher gelähmt, der Blutdruck daher stark herabgesetzt. Die erste Wirkung, welche überhaupt auftritt, ist Schlaf. Der Tod erfolgt bei normalen Tieren und eben tödlicher Dose durch Beeinträchtigung der Zirkulation und Respiration unter enormer Verminderung der Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe unter Lungenödem. Zu degenerativen anatomischen Veränderungen des Herzens, der Leber, Niere etc. braucht es bei akuter Vergiftung nicht zu kommen, wohl aber fehlen solche bei subakuter und chronischer niemals. Das Gefährliche des Mittels liegt darin, dass bei Menschen mit Fettherz, Herzerweiterung und atheromatösen Prozessen das Herz viel früher als das Atemcentrum gelähmt wird und zwar oft plötzlich ohne irgend welche sichtbaren Prodrome. Die narkotische Wirkung des Chl. ist wie bei allen Stoffen der Alkohol und Chloroformgruppe eine Funktion der Affinität dieser Gifte zu den Lipoiden des Nervensystems, wie H. Meyer exakt nachgewiesen hat. Nach Archangelsky wird das Mittel zunächst im Blute besonders von den roten Blutkörperchen als solches gebunden; später findet es sich in unveränderter Form am reichlichsten in den Zellen des Gehirns und Rückenmarkes und zwar in den letzteren unter Umständen dreimal reichlicher als im Gehirn. Beim Schütteln von Chl. mit alkalischen Blutlösungen entsteht dagegen nach Formanek reichlich Chloroform, während der Blutfarbstoff gleichzeitig als Kathämoglobin ausgefällt wird. Dass das Chl. unter Umständen Blutkörperchenzerfall veranlasst, wird dadurch wahrscheinlich gemacht, dass wiederholt Ikterus wahrgenommen worden ist. Auf den leichten Uebergang des Chloralhydrates bei Anwesenheit von Alkalien in Chloroform hat seinerzeit Liebreich die Theorie basiert, dass das Chloralhydrat im Organismus langsam zu Chloroform werde und durch dieses wirke. Diese Theorie ist aber unrichtig, da das Chloralhydrat im Organismus nicht in Chloroform, sondern in Trichloräthylglukuronsäure s. Urochloralsäure umgewandelt wird. Eigenartig sind die Wirkungen unseres Mittels auf den Stoffwechsel. Zunächst bedingt es eine erhebliche Herabsetzung der Alkalescenz des

Blutes und der Gewebssäfte. Weiter steigt nach Peiser und nach Harnack der Zerfall des Organeiweisses um 14% und als Ausdruck dieses Zerfalles soll es zu Fettdegeneration und zur vermehrten Ausscheidung von organischem Schwefel im Harn kommen. — Die Ausscheidung des Chl. erfolgt durch den Magen (unverändert), durch die Galle (gepaart) und durch den Harn (gepaart).

Sympt. Reizungserscheinungen des Magendarmkanals, wie Kratzen und Brennen im Halse, Magenschmerzen, Nausea, Erbrechen sind, falls das Mittel ohne schleimiges Vehikel gegeben wurde, häufig. Selbst Schwellung der Epiglottis und der falschen Stimmbänder wurde beobachtet. Model sah an sich selbst zu wiederholten Malen nach Gebrauch von Chl. Blutaustritte in Magen, Darm, Nase und Lunge auftreten. Bei mehrfacher Darreichung kann es zu chronischem Magenkatarrh, ja zu Magenentzündung kommen. Infolge der starken Gefässerweiterung kann es zu Hautausschlägen in Form von Erythem, Urtikaria, ja selbst von Pusteln kommen. Die nicht selten beobachtete stärkere Injektion der Konjunktiva hängt offenbar ebenfalls damit zusammen. Auch das starke Absinken der Körpertemperatur erklärt sich ebenfalls auf diese Weise. Durch das starke Sinken des Blutdruckes kommt es oft zu Schwindel, Angstgefühl, Gesichtsfeldsverdunkelung. Ob die nicht selten beobachtete Dyspnöe dadurch zu erklären ist oder in einer vorzeitigen Einwirkung auf das Respirationscentrum seinen Grund hat, ist nicht ausgemacht. Der von Schüle als Chloralrash beschriebene Symptomenkomplex, welcher sich aus fliegender Hitze, Kopfkongestionen und konjunktivaler Injektion zusammensetzt, und fast nur bei gleichzeitigem Alkoholgenuss beobachtet worden ist, erklärt sich wohl ebenfalls aus dem Wegfall des normalen Gefässtonus. Reizungserscheinungen von seiten des Grosshirns sind selten; Kane sah heftige Zuckungen der Gesichts- und Kiefermuskeln sowie furibunde Delirien. Meist erfolgt tiefer Schlaf und bei grossen Dosen Sopor, Schnarchen, Cyanose, Mydriasis, Kälte der Haut, Schlaffheit aller Glieder und Tod unter Koma und Lungenödem. Bei chronischem Chloralmissbrauch hat man Verdauungsstörungen, Anschwellung des Zahnfleisches, Bläschenbildung auf der Zunge, Muskelschwäche, ischiadische Schmerzen, Delirien, starke Abmagerung, Durchfälle, Prostration, psychische Störungen mit Gehörshallucinationen und Schwachsinn eintreten sehen. Sobald man die Darreichung plötzlich unterbricht, kommt es zu Abstinenzerscheinungen, die denen bei Morphin und Alkohol verwandt sind. Der Tod kann bei Chloralismus chronicus jeden Augenblick ohne alle Symptome durch plötzlichen Herzstillstand eintreten. Der Harn kann dauernd Eiweiss enthalten.

Sekt. Lokale Reizerscheinungen der Schleimhaut des Mundes und Schlundes; Ekchymosen und Schleimhautdestruktion im Magen. Atherom der Gefässe bei längerer Dauer der Verg. und sogen. Fettentartung des Herzens. Cavazzani fand bei Tierversuchen feinkörnig-fettige Entartung der gewundenen Harnkanälchen schon nach kurzdauernder Darreichung, die aber rückgängig werden kann. Albuminurie war anfangs nicht damit verbunden. Untersuchungen des Centralnervensystems ergaben, dass die Ganglienzellen geschädigt werden. In einem von Geill beschriebenen Falle von chronischem

Chloralismus fand sich auch hochgradige Alteration des Leberparenchyms.

Ther. Sauerstoffatmung bei künstlicher Respiration. Magenauswaschung. Darreichung von Natriumkarbonat und -bikarbonat. Subkutane Einspritzung von Atropin, Strychnin, Pikrotoxin, Adrenalin. Infusion von Ringerscher Lösung. Warmes Bett. Der Chloralismus verlangt eine Entziehungskur in einer geschlossenen Anstalt.

Der **Nachw.** des Chloralhydrats in organischen Massen stützt sich darauf, dass dasselbe beim Destillieren aus saurer Lösung mit den Wasserdämpfen unverändert als Chloralhydrat, beim Destillieren aus alkalischer Lösung aber als Chloroform übergeht. Mit Schwefelammon färbt sich Chloralhydrat rotbraun. Wohl ausschliesslich in der Leber wird das Chl. allmählich in Trichloräthylglukuronsäure $C_8H_{11}Cl_3O_7$ umgewandelt. Dieselbe findet sich im Harn, reduziert Fehlingsche Lösung und dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Beim Kochen mit Säuren zerfällt sie unter Wasseraufnahme in rechtsdrehende freie Glukuronsäure $C_6H_{10}O_7$ und in Trichloräthylalkohol $C_2H_2Cl_3OH$. Eine Umwandlung in Chloride der Alkalien findet nicht statt. Aus saurer wässeriger Lösung kann das Chloralhydrat mittels Aether oder Essigäther ausgeschüttelt werden. Der Verdunstungsrückstand erstarrt krystallinisch und wird durch Kalilauge sofort in ameisensaures Kalium und Chloroform umgewandelt, eine Reaktion, welche es mit dem wasserfreien Chloral teilt und die nach der Formel verläuft: $CCl_3COH + HOK = HCOOK + CCl_3H$. Erhitzt man nach Crismer Chloralhydrat oder Chloroform mit Resorcin bei überschüssiger Natronlauge, so entsteht Rotfärbung; nimmt man das Resorcin im Ueberschuss, so entsteht nach Schwarz eine prachtvolle gelbgrüne Fluorescenz.

Zur quantitativen Bestimmung kann man die Ameisensäurebildung benutzen, indem man überschüssig Normalkalilauge zusetzt und den Ueberschuss derselben zurücktitriert. Betreffs der ungemein scharfen Bestimmungsmethode von Archangelsky muss ich auf das Original verweisen. Eine mikroskopische Nachweismethode des Chloralhydrats ist von Behrens angegeben worden. Er setzt salzsaures Phenylhydrazin und essigs. Natrium zu, wobei lange farblose doppelbrechende Nadeln entstehen. Zur quant. Bestimmung der Urochloralsäure des Harns reinigt Vitali den Harn mit neutralem Bleiacetat, macht das Filtrat schwach ammoniakalisch und kocht den dabei entstehenden Niederschlag von urochloralsaurem Blei mit Schwefelsäure und Zinkstaub eine halbe Stunde am Rückflusskühler, wobei Aethylalkohol entsteht, der nun in der später zu beschreibenden Weise bestimmt wird. Nach Neubauer ist jedoch die Fällung der gepaarten Glukuronsäuren durch Blei keine quantitative.

Lit. Dieselbe findet sich bis 1882 fast vollständig bei Harnack, Lehrb. d. Arzn. p. 586—596. — O. Liebreich, Das Chl. Dritte Aufl. Berlin 1871. — Heidenhayn, Pflüg. Arch. Bd. **4**, 1871, p. 557. — v. Mering, Ztschr. f. phys. Chem. Bd. **6**, 1882, p. 480 (Urochloralsäure). — Tiesenhausen, Beitr. zum Nachw. des Chloralhydrats. Inaug.-Diss. Dorpat 1885 (unter Dragendorff). — H. Kane, New York med. Rec. 1880, p. 702 (63 Fälle). — Derselbe, ibid. 1881, p. 4 (furibunde Delirien). — M. J. Madigan, Chicago med. Rev. **4**, 1881, p. 447 (30 g Chl. überstanden). — Th. Rumpf, Pflüg. Arch. Bd. **33**, 1884, p. 538. — R. Külz, Pflüg. Arch. Bd. **33**, 1884, p. 221 (Urochloralsäure). — Rehm, Arch. f. Psychiatrie 1886, H. 1, p. 17. — J. Maximowitsch, Compt. rend. Soc. Biol. 23 juin 1888 (eigentümliche Nervenwirkung nach Inj. in Arterien am Kopfe). — Cavazzani, Rif. med. 7, 1891, 5 agosto. — C. Sanguirico, Virch. Jbt. 1887, I, p. 448 (Kochsalzinfusion). — A. Kast, Z. f. physiol. Ch. Bd. **11**, 1887, p. 277. — Jul. Peiser, Fortschr. der Med. **11**, 1893, Nr. 1—6. — Er. Harnack & Remertz, ebenda Nr. 7. — Harnack, B. kl. W. 1893, p. 1138 (im Harn ein peptonartiger Körper). — Fr. A. Kleine, Ueber die Beeinflussung der Stoffwechselwirkungen des Chloralhydrates durch kohlensaures Natron. Diss. Halle 1895. — Bongers, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 425 (Magenausscheidung). — Bock, ebenda Bd. **41**, 1898, p. 170 (Herzwirkung). — Geill, Vj. f. ger. M. 1897, p. 275. — Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. **43**, 1900, p. 291. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 134 (Theorie

der Wirkung). — A. Model, M. m. W. 1900, Nr. 50, p. 1739. — E. Wedensky, Pflüg. Arch. Bd. **82**, 1900 (Wirk. auf Nervenstämme). — Vitali, Z. f. anal. Ch. Bd. **39**, 1900, p. 604. — Kippenberg, Arch. der Pharmazie Bd. **238**, 1900, p. 81 (Ausführliches über die Bestimmung). — E. Formanek, Z. f. physiol. Ch. Bd. **29**, 1900, p. 416. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 338. — O. Neubauer, ebenda p. 133. — Archangelsky, ebenda p. 347. — Behrens, Chem.-Ztg. 1902, Nr. 95. — A. Böhme, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 346 (Wirk. des Kampfers auf das Chloralherz). — Hans Berliner, Ther. Mh. 1905, p. 51 (letale Verg.). — Hugh Neilson & Oliver P. Terry, Americ. Journ. of Phys. **14**, 1905, p. 248 (Chl. hindert die Katalyse des H_2O_2 durch Nierenextrakt). — Kurdinowsky, Arch. f. Gynäkol. Bd. **76**, 1905, p. 305 (Wirk. auf die Uterusbewegungen sehr gering). — Bial, Z. f. physiol. Ch. Bd. **45**, 1905, p. 258 (Uebergang der gepaarten Säuren in die Galle). — Simon Gärtner, Chem.-Ztg. 1904, p. 1231; Chem. Cbl. 1905, I, p. 283. — Erw. Rohde, Arch. exp. P. Bd. **54**, 1905, p. 121 (Wirk. des Chlorals aufs Herz).

Anhang. Von den Verbindungen bezw. Derivaten des Chloralhydrates sind im Laufe der Zeit zwar viele auf den Markt gebracht, aber wieder vergessen worden. Ich begnüge mich mit kurzer Erwähnung der folgenden.

1. Das **Butylchloral** ist Trichlorbutylaldehydhydrat $C_3H_4Cl_3COH + H_2O$ wurde 1871 von Liebreich empfohlen. Es teilt alle gefährlichen Eigenschaften des Chloralhydrat und scheint es in Bezug auf Herz- und Atemlähmung noch zu übertreffen.

2. Die von Heffter entdeckte **Chloralose** ist ein Paarling mit Zucker, nämlich Anhydroglykochloral $C_8H_{11}C_3H_6$. Sie schmeckt bitter und ist schwer löslich in Wasser. Sie wirkt stärker narkotisch als Chloralhydrat, macht aber gleichzeitig auch Erregungen, die sich bei Tieren als Steigerungen der Reflexaktion äussern. Bei Menschen sah ich schon nach kleinen Dosen erregte Delirien auftreten und muss vor dem Mittel entschieden warnen. Die Lit. berichtet demgemäss von zahlreichen Vergiftungen. — Die **Parachloralose** hat nach Overton keine narkotischen Wirkungen.

Lit. Siehe 7 Arbeiten in Virch. Jb. 1893, I, p. 388. — Overton, Studien über die Narkose p. 123. — Hédon & Fleig, Arch. internat. de Pharmacod. **13**, 1904, p. 109.

3. Das **Hypnal** ist Monochloralantipyrin und vereinigt daher die Wirkungen dieser beiden Substanzen in sich, ist aber weniger giftig als Chloralhydrat.

Lit. Hans Herz, Die Wirkungen des Monochloralantipyrins verglichen mit denen des Chloralhydrates und Antipyrins. Diss. Breslau 1893.

4. Das **Chloralformamid**, Chloralum formamidatum $CCl_3CH<^{OH}_{NH.CHO}$ wurde 1889 von der Scheringschen Fabrik dargestellt und durch v. Mering als Schlafmittel empfohlen. Es ist ein Kondensationsprodukt aus wasserfreiem Chloral und Formamid. Es wirkt weniger heroisch als Chloralhydrat, weil es erst langsam in dieses übergeht. Im Harn erscheint es als Urochloralsäure.

Lit. Hagen & Hüfler, M. m. W. 1889, Nr. 30. — Ed. Reichmann, D. m. W. 1889, Nr. 31 (mit Kurven). — E. Peiper, ebenda 1889, Nr. 32. — S. Rabow. Cbl. f. Nervenhk. 1889, Nr. 15. — J. Hagemann & Strauss, B. kl. W. 1889, Nr. 36. — E. Kny, Ther. Mon. 1889, Aug. — Langgaard, ebenda, Okt., p. 461. — J. v. Mering & N. Zuntz, ebenda, Dez., p. 565. — Robinson, D. m. W. 1889, Nr. 49. — Manchot, Virch. Arch. Bd. **136**, 1894, p. 368. — R. Friedländer, Ther. Mh. 1893, p. 523.

5. Das **Somnal** von Radlauer hat man längere Zeit für ein Gemisch ausgegeben; von Homeyer ist es aber als eine einheitliche Substanz und zwar als Chloraläthylurethan erkannt worden. Es hat eine abgeschwächte Chloralwirkung. Ueber Urethane spreche ich weiter unten.

Lit. J. Homeyer, Ber. der Deutschen Pharmac. Ges. Jg. 1902, Nr. 4.

6. Das **Chloralcyanhydrat** $CCl_3CHO . HCN$ wurde 1872 von Hagemann dargestellt und von Hermes und Liebreich als Ersatzmittel des Bittermandelwassers empfohlen. Es bildet weisse Krystalle, deren wässerige Lösung schon spontan und natürlich auch im Organismus in Blausäure und Chloralhydrat zerfällt. Es erscheint im Harn als Urochloralsäure.

Lit. Otto Hermes, Das Chloralcyanhydrat als Ersatz für Aqua Amygdalarum amararum. Diss. Berlin 1887.

7. Das **Bromalhydrat** wirkt wie das Chloralhydrat narkotisch, tötet aber nach Liebreich leicht durch Herzlähmung. Im Harn erscheint es als Bromid.

6. Alkohol.

a) Akute Vergiftung.

Wirk. Wir müssen lokale und entfernte Wirk. unterscheiden. Die lokale beruht, falls der Alkohol konzentriert ist, zunächst auf Wasserentziehung. Die lokale äusserliche Wirkung hat neuerdings ärztliches Interesse gewonnen, da Alkoholverbände jetzt sehr beliebt sind. Winiwarter fand auf Grund eingehender Versuche, dass 96—100%ige Alkoholverbände, nach der Methode Salzwedels angelegt, sehr heftige Hyperämie aller Hautschichten und eine starke seröse Transsudation bewirken, die z. B. Eiterung um die Fäden völlig verhindert. „Derartige Verhältnisse sind äusserst günstig in Bezug auf die Reaktion der Gewebe, welche hierdurch in den Stand gesetzt werden, alle natürlichen Schutzvorrichtungen zur Bekämpfung von Entzündung in gesteigertem Masse zu verwerten.“ 80—90%iger Alkohol hat diese Wirkung nur noch in geringem Grade und 70%iger gar nicht mehr. Die lokale Wirkung auf Schleimhäute ist aber nur in seltenen Fällen eine nützliche wie z. B. beim Reinigen des Mundes mit Alkohol. Für den Magen und Darm wirken Konzentrationen, wie sie selbst in dünnen Schnäpsen vorkommen, bereits entzündungserregend. Wir müssen dazu einige übliche alkoholische Getränke hinsichtlich ihres Alkoholgehaltes besprechen. Er beträgt bei den meisten Bieren nicht über 4% und bei den Naturweinen nicht über 12%. Die ungarischen und spanischen Weine des Handels enthalten 15—20%, die Maltonweine bis 18%. In England haben die gewöhnlichen Branntweine 50—60%, Rum 72 bis 77%, Whisky 59%, Genèvre 49% Alkohol nach den Angaben von Bence Jones; die deutschen Branntweine sind z. T. schwächer bis zu 25% Alk. herunter. Rum und Arrak haben bei uns oft nur 50—60% Alk. Die in Frankreich viel gebrauchten Schnäpse, der Absinth und Kognak, können bis 70% Alk. ent-

halten. Der russische Wudky (Wodka) enthält 50%. Eine in Amerika und zwar gerade in den Temperenzstaaten üblich gewordene Ingweressenz enthält 90% Alk. und erinnert uns an das Trinken des noch stärkeren kölnischen Wassers in Russland und das Trinken von Aether in Irland. Dass auch reiner Weingeist gelegentlich getrunken wird, ist bekannt. Das einmalige Trinken starker Alkoholika wird vom Darmkanal mit Erbrechen und akutem Katarrh beantwortet oder reaktionslos vertragen. Zum Verständnis der resorptiven Wirkungen ist zunächst zu erwähnen, dass der Alkohol schon vom Magen aus reichlich resorbiert wird, während für nicht flüchtige wässerige Flüssigkeiten die Magenresorption fast Null ist. Zum Verständnis der resorptiven Wirkungen sei nochmals daran erinnert, dass H. Meyer gerade mit Rücksicht auf die Alkohole und verwandte Substanzen seine Theorie der Narkose aufgestellt hat. Die Richtigkeit derselben wurde durch die chemische Analyse der Organe eines an akuter Alkoholvergiftung gestorbenen Mannes von Pauly & Bonne erbracht. Die Leber dieses Mannes enthielt 0,21%, das Gehirn 0,47% und das Blut 0,33% Alk. Diese Zahlen werden nur verständlich, wenn man annimmt, dass das Gehirn den Alk. bindet. Dass ihn auch die roten Blutkörperchen binden, und dass diese von grossen Mengen aufgelöst werden, haben Hahn & Koeppe dargethan. Bringt man krystallisiertes pulverförmiges Hämoglobin oder Blutkörperchen unter absoluten Alk., so tritt Kathämoglobinbildung ein (Takayama). Die Blutkörperchen werden dabei nicht aufgelöst, sondern schrumpfen. Rauber zeigte, dass der Alk. in grösseren Mengen ein Pflanzengift ist, obwohl unzweifelhaft sicher jetzt auch die Bildung von Alk. in Pflanzen erwiesen ist. Fühner zeigte, dass Alk. in gewisser Menge Seeigeleier in der Entwicklung hindert, Liwanoff, dass er die Entwicklung des Gehirns beim Embryo beeinträchtigt. Die Wirkung des Alk. auf das isolierte Warmblüterherz studierte Loeb. Er fand, dass eine Konzentration des Alk. in der Nährflüssigkeit von 0,13—0,30 Vol.% in einzelnen Fällen eine deutliche, wenn auch nur geringe erregende Wirkung ausübt. 0,4%ige Lösungen wirken nach Kochmann bereits schädigend; bei 1% ist diese Schädigung schon sehr markant. Aber selbst, wenn das Herz 10%igem Alk. ausgesetzt gewesen ist, erholt es sich nach Loeb bei Durchspülung mit Normalblut sehr rasch. Im Vergleich mit Chloroform ist die Alkoholwirkung 248mal ungiftiger (bezogen auf molekulare Konzentration). Die von dem bekannten Antialkoholisten Smith aufgestellte Lehre, dass schon eine halbe Flasche Wein eine akute bedeutende Herzdilatation verursache, ist unrichtig. Stoklasa behauptet, dass die verschiedensten Organe von Warmblütern mit Traubenzucker verrieben bei Abschluss von Luft Alkohol bilden können, und zwar recht erhebliche Mengen. Ob dies bei Lebzeiten unter normalen Verhältnissen oder wenigstens unter pathologischen jemals vorkommt, war bis vor kurzem nicht bekannt, ja Cohnheim, Landsberg und andere Autoren erklären die Befunde von Stoklasa als lediglich durch Mikrobenwirkung zu stande gekommen. Dieser selbst bestreitet dies entschieden. Durch neue Analysen sucht ferner Maignon darzuthun, dass der Alkohol in recht beträchtlichen Mengen in Blut und Organen normaler Tiere vorkommt (vergl. auch S. 680). Auf jeden Fall wird dieser selbstgebildete noch rascher als

der eingegebene Alk. zum grössten Teile verbrannt; er wirkt daher nicht giftig, sondern als Wärme- und Kraftquelle und schützt ein gewisses Quantum Eiweiss, Kohlehydrat oder Fett vor dem Zerfall. Nach den Beobachtungen gewisser Praktiker besitzt der Alk. bei Infektionskrankheiten antimikrobische Wirkung (Puerperalfieber). Dazu stimmt, dass bei Kaninchen durch einmalige narkotische Dosen von Alk. die Fähigkeit, Antikörper gegen Cholera- und Typhusbazillen zu bilden, erhöht wird (Carl Fraenkel). In kleinen Dosen wirkt der Alk. beim Menschen auf die Auslösung von Bewegungen vorübergehend erleichternd; eine Mehrleistung der Muskulatur unter der Wirkung des Alkohols ist zwar mehrfach behauptet, aber von Schenk bestritten worden. Die praktischen Erfahrungen der Radfahrer haben ergeben, dass der Alk. die Muskelleistung Gesunder herabsetzt. Die Wirk. auf das Nervensystem ist vorzüglich auf das Gehirn gerichtet. Es zeigt sich zuerst eine scheinbare oder wirkliche Erregung desselben, auf welche Depression und Lähmung folgt, die durch Weiterschreiten auf Medulla oblongata und dadurch erfolgende Sistierung der Respiration tötet. Von Wichtigkeit ist ferner die starke, central und peripher bedingte Gefässerweiterung in der Haut, infolge deren nach Alkoholgenuss in der Kälte zwar ein Gefühl der Wärme, darauf aber eine intensive Abkühlung, welche von Binz mit Bouvier, Mainzer, Daub und Strassburg, sowie von Riegel experimentell genau festgestellt worden ist, eintritt. Ja oft erfolgt dabei der Tod trotz der vermehrten Wärmebildung durch Erfrieren, da der Regulationsvorgang unserer Körpertemperatur, durch welchen in der Kälte sich die Hautgefässe kontrahieren, durch Alkohol in Wegfall kommt. Auf diese vermehrte Wärmeabgabe stützt sich die Benutzung des Alkohols als Fiebermittel. Die normale Herzthätigkeit wird verlangsamt, aber nicht aufgehoben. Ueber die unter Umständen unzweifelhaft nützliche Wirk. des Alk. auf Erschöpfte und Rekonvalescenten haben wir hier nicht zu reden.

Die Aufnahme des Alk. findet von den verschiedensten Applikationsstellen aus statt, besonders leicht vom nüchternen Magen. Vom Magen aus geht der Alk. ins Blut und verteilt sich an alle Organe. Nach Schulinus, der an Hunden, Füllen und erwachsenen Pferden experimentierte, beträgt der Gehalt des Blutes an Alk. bei tiefster Narkose 0,72%; aber schon bei 0,12% ist Benommenheit vorhanden. Die Frage nach den weiteren Schicksalen des Alk. im Organismus hat namentlich Binz mit Heubach, Aug. Schmidt und Bodländer untersucht und gefunden, dass durch die Haut gar nichts, durch die Niere höchstens 1,0—1,5%, nach Strassmann 1,0—2,5% und durch die Lunge 1,6—2,0%, nach Benedicenti 0,9—1,2%, nach Strassmann 5—6% unverändert weggehen; alles andere wird verbrannt. Anstie & Dupré haben die Angaben von Binz bestätigt. Sie gilt für Hund und Mensch bei nicht zu grossen Dosen. Die Beeinflussung des Gasstoffwechsels hat namentlich Zuntz mit mehreren Schülern untersucht; doch hat diese toxikologisch kein Interesse. Die Frage, ob der Alk. durch die Milch säugender Tiere und stillender Frauen ausgeschieden wird, ist schon deshalb wichtig, weil die mit der Milch eliminierte Alkoholmenge ja direkt schädlich auf den Gesundheitszustand des Säuglings einwirken könnte; wenigstens ist dies von vielen

Kinderärzten (Besseg, R. Demme) behauptet und durch Beispiele aus der Praxis beweiskräftig gemacht worden. Die von Klingemann unter Binz angestellten Untersuchungen führten zu folgenden Resultaten: Bei der Ziege ist nach mässigem Alkoholgenuss überhaupt kein Alkohol in der Milch nachzuweisen. Doch selbst bei bedeutender Aufnahme von Alkohol gehe nur eine geringe Quantität, bis höchstens 0,5% des aufgenommenen Quantums, in die Milch über. Dasselbe Resultat ergaben die Untersuchungen an stillenden Frauen. Anders sei es freilich, wenn man den Nährwert der Milch bei reichlichem Alkoholgenuss prüfe. Dieser sinke, da das Verhältnis des Eiweisses zum Fett eine Veränderung erleide. Nach Nicloux jedoch ist zwischen dem Alkoholgehalt des Blutes und der Milch der Mutter kein wesentlicher Unterschied. Nach demselben Autor ist auch zwischen dem Alkoholgehalt des Fötus und der Mutter kein wesentlicher Unterschied. Das Kind einer trunksüchtigen Mutter kommt also mit kongenitaler Trunksucht zur Welt und diese wird durch das Trinken an der Mutterbrust fortgesetzt. — Die Frage, wie rasch eine einmalige Dose von Alk. im Organismus verschwindet, hat Tamascheff am Kaninchen geprüft. Er fand, dass bei nicht lebensgefährlicher Dose binnen 2 Stunden 47% des Alk. verbrannt werden; nach 5 Stunden betrug die Abnahme 58%, nach 10 Stunden 70%; nach 24 Stunden war der eingeführte Alk. verschwunden. Die Harnstoffausfuhr wird bei mässigen Alkoholgaben vermindert, bei grösseren etwas gesteigert (Munk); der Fettansatz wird begünstigt (Strassmann). Wegen aller Einzelheiten des Stoffwechsels sei auf die erschöpfende Monographie von Rosenfeld verwiesen.

Die **Dos. let.** beträgt bei Nichttrinkern nach Taylor 60—180 g Alkohol für den Erwachsenen, nach Kunkel 100—200 g.

Sympt. Ich übergehe die leichten Grade des Rausches, da sie genügend bekannt sind und kein toxikologisches Interesse bieten. Der sogen. dritte Garniersche Grad des akuten Alkoholismus entwickelt sich entweder aus dem zweiten Grade, der Betrunkenheit, indem die Depression des Nervensystems sich allmählich steigert, oder er tritt nach dem Genuss grosser Quantitäten von Spirituosen plötzlich ein, wobei dann der Vergiftete, wie von einer Apoplexie getroffen, zusammenstürzen kann. Die weiteren Sympt. sind: Verlust des Bewusstseins, des Gefühls, der Sinnesthätigkeit, Injektion der Konjunktiva, meist starke Rötung des Gesichts; langsame stertoröse Respiration, Geruch des Atems nach dem genossenen Getränk, kaum fühlbarer Puls, kalte klebrige Haut, oft Erbrechen und unwillkürlicher Abgang von Kot und Urin; Pupille meist erweitert; namentlich bei Kindern manchmal Konvulsionen, endlich allgemeine Paralyse. Der Blutdruck ist stark erniedrigt und dadurch, sowie durch die herabgesetzte Atmung entsteht starke Cyanose. Die Temperatur ist ebenfalls stark erniedrigt.

Diagn. Der Geruch des Atems ist spezifisch.

Verl. Der komatöse Zustand, in den der Kranke allmählich oder plötzlich verfallen ist, kann einem gesunden Schlaf weichen und meist unter starken Schweissen Genesung, freilich mit den bekannten Nachwehen, eintreten. In anderen Fällen wird das Koma tiefer und endet mit Lungenödem, so dass der Tod, nach sehr grossen Dosen, in 5 bis

30 Minuten erfolgen kann; dauert das Koma länger als 13 Stunden, so tritt selten mehr Erholung ein. Manchmal endlich erfolgt auch der Tod nach scheinbar begonnener Genesung sekundär noch plötzlich (durch Herzlähmung oder Apoplexie) oder durch rasch sich entwickelnde Pneumonie und Encephalitis in wenigen Tagen.

Die **Sekt.** ergiebt wenig charakteristische Befunde. Die Leichenstarre hält lange an. Hyperämie des Gehirns, selbst Apoplexie ist häufig. Bei Anwendung stärkerer Branntweine findet sich ausserdem mehr oder weniger heftige Entzündung des Darmkanals, oft nur in Form einzelner Ekchymosen; auch wird hochrote Färbung der Aorta und Pulmonalarterie angegeben; besonderen Wert hat endlich der häufig deutliche Alkoholgeruch der Körperhöhlen, der Muskeln etc. Lungenödem ist nicht selten.

Die **Ther.** hat zunächst das Gift aus dem Magen zu entfernen, was am besten durch die Magenpumpe geschieht. Die weitere organische Behandlung richtet sich nach der Individualität des Falles; bei kräftigen jungen Personen, heftiger Kongestion nach dem Kopf und drohender Apoplexie sind mässige Blutentziehungen, kalte Umschläge auf den Kopf, ableitende Mittel (Senfteige auf die Waden, reizende Klystiere mit Kochsalz und Essig) am Platz; ist dagegen die Prostration bedeutend, Schwäche des Pulses und Kälte der Haut vorhanden, so passen die Exzitantien, besonders Liquor Ammon. caustici oder anisatus bis zu 10 Tropfen in Zuckerwasser, schwarzer Kaffee, starke Hautreize, passive Bewegungen. Endlich ist auch den Kongestionen nach dem Kopf durch Hochlagerung desselben, der erlöschenden Atmung durch Entfernung aller drückenden Kleidungsstücke zu begegnen, ja auch die verschiedenen Methoden der künstlichen Respiration und die Elektrizität in Anwendung zu ziehen; die theorethisch empfehlenswerte Infusion von Kochsalzlösung und Organismuswaschung sind praktisch bei Alkoholismus noch nie versucht worden. Wichtig ist, dass man die Patienten gut zudeckt und nicht zu kühl lagert, da sie zu Temperaturkollapsen neigen.

b) Chronischer Alkoholismus.

Aet. Der chron. Alkoholismus kann aus Ursachen, die ich nicht zu nennen brauche, sich in jedem Lebensalter entwickeln, obwohl er bei uns hauptsächlich Männer befällt. In einer sehr beherzigenswerten Rede unterzog seinerzeit Demme den Alkoholgenuss bei Kindern einer eingehenden Betrachtung und kam dabei zu dem Ergebnis, dass die Schädlichkeit des Alk. für Kinder eine besonders grosse sei, und dass man bei vielen Kindern namentlich wohlsituierter Eltern von einem chronischen Alkoholismus reden könne, obgleich die Eltern derselben sich einbilden, ihren Kindern „nur zur Stärkung“ Bier oder Wein gereicht zu haben. Bei einer in Bonn 1901 gemachten Umfrage in Kinderschulen ergab sich, dass 75% der befragten Kinder bereits Branntwein genossen hatten. Dass der Alkoholismus angeboren und durch die Mutter- oder Ammenmilch übertragen werden kann, wurde oben schon erwähnt. In sehr vielen Fällen äussert er sich bei den Kindern als Epilepsie oder Idiotie.

Stat. Dasjenige Land, welches die traurigsten Verhältnisse in Bezug auf Trunksucht aufweist, ist Russland. Ich lasse wörtlich den letzten amtlichen Bericht darüber aus Petersburg folgen, welcher im Herbst 1905 veröffentlicht worden ist. Danach sterben in Petersburg alljährlich plötzlich an Trunksucht ungefähr 200 Personen, also 35—38 v. H. aller plötzlich Verscheidenden. Von chronischen und periodischen Trinkern kommen ausserdem noch 300 Todesfälle hinzu, meist Fälle, die zur Rubrik „Säuferwahnsinn“ gehören. Ganz ausserordentlich gross ist die Zahl der sinnlos Betrunkenen, die von der Polizei in Petersburg alljährlich auf der Strasse aufgelesen und ins Polizeibureau geschafft werden; sie beträgt nämlich gegen 55000 jährlich (im Jahre 1901 54940, im Jahre 1902 52490 und im Jahre 1903 55239 Personen). Zieht man die bezügliche Statistik von Berlin (1901) zum Vergleich heran, so fällt in Berlin auf 315 Einwohner 1 Betrunkener; in Petersburg dagegen kommt auf 23 Einwohner 1 Betrunkener! Dass der japanische Krieg nicht die Enthaltsamkeit, sondern die Trunksucht gefördert hat, steht ausser Zweifel.

Die Zeiten, da das französische Volk den beneidenswerten Ruf der Nüchternheit genoss, sind längst dahin. Seit einigen Jahren marschiert es, wie ich einem unwiderlegt gebliebenen Berichte des Jahres 1902 entnehme, was den Verbrauch reiner alkoholischer Getränke anbetrifft, an der Spitze der Nationen. Im Jahre 1830 gab es im Lande 280000 Schankstätten, in denen zum weitaus grössten Teil leichte, unverfälschte Weine getrunken wurden; im Jahre 1896 dagegen fast eine ½ Million Schankstätten, und an Stelle des verhältnismässig harmlosen Getränkes waren, besonders nach dem Kriege 1870—71 und nach den Verwüstungen der Weinberge durch die Reblaus, verfälschte Weine im schlimmsten Sinne des Wortes und destillierte Spirituosen der verschiedensten Art, namentlich aber der Absinth (vergl. S. 526) getreten. Im Jahre 1850 entfielen auf den Kopf der Bevölkerung nur 1,50 Liter reinen Alkohols, im Jahre 1896 schon 4,19, und seitdem ist noch eine weitere Steigerung eingetreten. Garnier, Oberarzt des Depot der Polizeipräfektur zu Paris, hat festgestellt, dass von den 3500—4000 Irrsinnigen, die alljährlich auf den Strassen der französischen Hauptstadt aufgegriffen werden, ungefähr ein Drittel Alkoholiker sind. Wohl in keinem Lande tritt der enge Zusammenhang zwischen Verbrechertum und Alkoholismus mit seinen verhängnisvollen, sozialen Gefahren offenkundiger zu Tage als in Frankreich. Durchschnittlich müssen sich jährlich hier 120000—130000 Personen wegen leichterer oder schwererer Vergehen verantworten, und von diesen sind gegen 90000 Alkoholiker.

In Belgien ist der Alkoholkonsum in den letzten 50 Jahren ebenfalls sehr bedenklich gewachsen.

Ungeachtet der sehr kräftigen Temperenzbewegung in den Vereinigten Staaten sind die Ausgaben dort für „stimulierende Getränke“ im Rechnungsjahr 1903—1904 wieder um 9% gestiegen, so dass sie die gewaltige Summe von 1498622715 Doll. erreichen, ein Betrag, der doppelt so hoch ist wie der Bundesetat. Auf jeden Kopf der Bevölkerung kommen jetzt Getränke zum Wert von 18,33 Doll. im Jahre, wovon auf Kaffee, Thee und Kakao 2,70 Doll. und auf alkoholische Getränke 15,63 Doll. zu rechnen sind. Die prozentuale Zunahme des Konsums ist in beiden Klassen von Getränken ziemlich die-

selbe. Auffallen muss es, dass in der seit etwa 50 Jahren dort bemerkten rückläufigen Bewegung im Branntweinverbrauch eine Stockung eingetreten ist. Von Mässigkeitsbefürwortern wurde es vielfach mit Freude gesehen, dass Bier und andere leichte Getränke den Whisky mehr und mehr ersetzten. Das ist jetzt wieder anders geworden, denn in den letzten 8 Jahren hat der Branntweinverbrauch wieder zugenommen. Zwischen 1840 und 1890 war er von 2,52 Gallonen auf den Kopf der Bevölkerung auf 1,40 zurückgegangen, während Weine von 0,29 auf 0,46 Gallonen und Bier von 1,36 auf nicht weniger als 13,67 Gallonen stiegen. Im Jahre 1896 hatte der Branntweinkonsum mit 1,01 Gallonen auf den Kopf seinen Tiefstand erreicht. Von da ab ist er langsam gestiegen und beträgt jetzt wieder 1,48 Gallonen. Dies stellt eine Zunahme von 46% dar, während Bier nur 18% Zunahme zu verzeichnen hat.

Die Statistik unseres Vaterlandes ist in sehr sorgfältigen Berichten niedergelegt, auf deren eignes Studium ich jeden Denkenden hinweisen möchte; sie hier übers Knie zu brechen, würde der guten Sache nur schaden.

Sympt. Wir besprechen die zahlreichen hier in Betracht kommenden Symptome am besten nach den einzelnen Organsystemen.

1. Leiden der Verdauungsorgane: chron. Katarrh des Rachens, Magens, Darmkanals, oft auch des Nasenrachenraums, der Tuba Eustachii und des Mittelohrs; Appetitlosigkeit, Vomitus matutinus, Verlangen nach immer schärferen Gewürzen; Unregelmässigkeit des Stuhls, ja hartnäckige Verstopfung beim Aussetzen des Alkohols; Leberanschoppung. Später Carcinom des Oesophagus und Magens.

2. Leiden der Respirationsorgane: Hier ist besonders die meist vorhandene chronische Pharyngitis, Laryngitis, Heiserkeit und chronischer Bronchialkatarrh zu nennen, ferner eine auffallende Neigung zu heftigen Pneumonien mit Ausgang in Gangrän.

3. Leiden der Zirkulationsorgane: Gefässektasien, Aneurysmen, Hypertrophie des Herzens, besonders des linken Ventrikels, später schwielige Entartung und Verfettung der Herzmuskulatur und Dilatation; ebenso finden sich häufig Erweiterung und Atherom der Hirngefässe und infolge dessen Apoplexien. Ueberhaupt kann sich eine hämorrhagische Diathese herausbilden. Durch die Stauung in der Leber kommt es anfangs zu Hämorrhoiden und später zu Hydrops und Anasarca. Ich komme auf die Leber unten zurück. Durch die Degeneration der Nieren kommt es zu Albuminurie und Nephritis.

4. Leiden des Nervensystems: Diese sprechen sich aus in Neuritis alcoholica, Ataxie, Pseudotabes alcoholica, Apoplexie, die besonders durch die Veränderungen des Herzens und der Gefässe begünstigt wird, ferner in Erweichung des Gehirns und chronischer Meningitis mit Trübung und Verdickung der Hirnhäute und serösem Erguss in die Ventrikel.

5. Auf diese Vorgänge sind wohl in den meisten Fällen nicht nur die Konvulsionen und das Zittern, sondern auch die psychischen Störungen zu rechnen. Dahin gehören die Paralyse und Pseudoparalyse, ferner die Halluzinationen, die Manie und der Selbstmordtrieb. Diese psychischen Störungen sind sehr häufig bei Trinkern, so dass die Alko-

holisten auch bei uns von Geisteskranken überhaupt 8—20 %, von Selbstmördern mindestens 20 % ausmachen, selbst wenn wir von den durch Antialkoholisten aufgestellten Statistiken ganz absehen, die noch grössere Zahlen ergeben. Als spezifisches Leiden endlich ist das Delirium tremens zu bezeichnen, eine im Verlauf des chronischen Alkoholismus episodisch auftretende akute Affektion des Gehirns. Sie folgt teils auf Exzesse, teils auf psychische Eindrücke, operative Eingriffe, plötzliche Entziehung des Alkohols etc. bei Trinkern, und ist charakterisiert durch das allgemeine Muskelzittern, hartnäckige Schlaflosigkeit und Halluzinationen ganz spezifischer Art, indem besonders kleine Tiere (Käfer, Mäuse etc.) den Kranken beunruhigen; sie verläuft schnell, meistens in einigen Tagen. Nach Meynert hat das Delirium tremens die Bedeutung eines Erschöpfungszustandes im Laufe des chron. Alkoholismus. Die Ursache dieses Erschöpfungszustandes ist in den meisten Fällen als Blutverlust, akute fieberhafte Zustände, Erschütterung des Schädels, Verletzungen, Schreck, Aerger etc. eruierbar. Das Delirium trem. gehört in das Gebiet der Verwirrtheit; die corticalen Störungen sind dabei aber weit tieferer Natur als bei der einfachen Verwirrtheit. Bei letzterer finden sich nämlich nur Störungen in der Assoziation der Vorstellungen, während die Wahrnehmungen der Aussenwelt ungestört bleiben; im Gegensatz dazu sind beim Del. trem. auch die Sinneswahrnehmungen gestört. Die Erklärung dieses Unterschiedes ist darin zu suchen, dass das Delirium durch einen chemischen Intoxikationsstoff verursacht wird, welcher in der ganzen Blutmenge vorhanden ist. Das Del. trem. hat zwei Stadien, das der Angst und das rein halluzinatorische, welche sich innerhalb 5—7 Tagen abspielen. Das erste Stadium tritt unter dem Bilde des Verfolgungswahnes auf, unterscheidet sich aber von dem bei der Paranoia beobachteten dadurch, dass die eingebildete Gefahr stets als eine den Kranken unmittelbar bedrohende empfunden wird. Das halluzinatorische Stadium hat seine Eigentümlichkeit darin, dass 1. ein Ueberschuss von Tasthalluzinationen, 2. eine auffallende Multiplizität derselben, und 3. nie ruhende sondern stets bewegte Wahnvorstellungen vorhanden sind. Die Tasthalluzinationen verdanken ihren Ursprung wohl dem Umstande, dass das im ganzen Körper mit dem Blute zirkulierende Agens auch die peripheren Nerven reizt. — Eine besondere Form alkoholischer Erkrankung ist das sogen. Quartalsaufen, wobei der Patient in den Pausen einen ganz normalen Eindruck machen kann. Es ist sehr schwer oder gar nicht heilbar. Seinen Ausgang wie den so vieler cerebralen Störungen der Potatoren bildet nicht selten die oben schon kurz genannte allgemeine Paralyse der Irren.

6. Leiden der Haut und des Allgemeinbefindens. Hierher gehört zunächst die übermässige Bildung eines sehr wasserreichen Fettes im Zellgewebe und verschiedenen Organen, besonders auch den Muskeln; daher die grosse Muskelschwäche. Diese Fettbildung zeigt sich relativ am stärksten bei Biertrinkern, weil hier die Verdauungsorgane am wenigsten leiden, was wohl neben dem geringeren Alkoholgehalt auch dem Einfluss des Dextrins mit zuzuschreiben ist, denn dieses wirkt wie ein Mucilaginosum auf die Schleimhaut schützend. Die Haut zeigt ein gedunsenes Aussehen, neigt zu Ausschlägen, besonders Aknepusteln. Im weiteren Verlauf tritt Hydrämie, durch die

Erkrankung der wichtigsten Organe bedingt, immer deutlicher hervor; es kommt zu hydropischen Ergüssen in die Körperhöhlen und unter die Haut, und der Kranke stirbt an allgemeinem Marasmus, falls er nicht schon vorher an Lebercirrhose, Apoplexie, Nephritis, Pneumonie oder einer beliebigen interkurrenten Krankheit gestorben ist.

7. Leiden der Sinnesorgane: Schwund des Geschmackes und Geruches, Abnahme der Hörfähigkeit, namentlich aber der Sehfähigkeit. Ueber die Deutung der Symptome ist insofern noch keine Einigkeit unter den Autoren zu erzielen gewesen, als fast alle chronischen Alkoholisten leider auch Abusus in Tabak treiben und daher schwer zu entscheiden ist, ob die einzelnen Erscheinungen mehr dem Alkohol oder mehr dem Nikotin zuzuschreiben sind. Dass beide Gifte die Sehfähigkeit in ähnlicher Weise beeinträchtigen, darüber kann gar kein Zweifel sein. Das wichtigste Symptom ist centrale Gesichtsfeldbeschränkung mit Amblyopie, die als Amblyopia potatorum längst bekannt ist. Nachdem wir S. 660 erfahren haben, dass der Methylalkohol ein noch viel gefährlicheres Augengift ist, müssen wir selbstverständlich diejenigen Fälle, wo die Patienten einen mit Methylalkohol verunreinigten Schnaps getrunken hatten, gänzlich aus der Statistik der Aethylamblyopie ausscheiden und in die Gruppe der Methylamblyopie einreihen. Eine solche Statistik ist schwer zu beschaffen. Nach der sehr ausführlichen Zusammenstellung von Uhthoff beginnt die Aethylamblyopie allmählich und giebt quoad vitam eine günstige, quoad restitutionem aber eine ungünstige Prognose. Die gewöhnliche Form des Skotoms ist ein liegendes Oval, welches sich von der Macula lutea bis zum blinden Fleck erstreckt. Die ophthalmoskopischen Veränderungen bestehen in erster Linie in einer partiellen atrophischen Abblassung der temporalen Papillenteile.

8. Die Lebercirrhose oder Säuferleber ist eine herdweise rekrudeszierende, durch eingeschobene Parenchymregenerationen modifizierte chronische Atrophie (Kretz). Das Bild beginnt mit Leberschwellung und Fetteinlagerung in die am stärksten dem Giftzustrom ausgesetzten peripheren Zellen der Leberläppchen. Makroskopisch macht dies den Eindruck der sogen. Muskatnussleber. Wie sich daraus das Stadium der Schrumpfung der Leberzellen und Bindegewebsvermehrung mit folgender Bindegewebsschrumpfung entwickelt, ist ungenügend bekannt. An den verschiedensten Tierarten hat man sich vergeblich bemüht, es durch Alkohol herbeizuführen. Seine Entstehung beim Menschen kommt sicher auf indirektem Wege (z. B. durch die Schädigung der Magenfunktionen) oder durch die Nebensubstanzen der Alkoholika zu stande. Das Schrumpfungsstadium führt den Namen Cirrhosis hepatis im engeren Sinne. Es führt zu Behinderung des abdominellen Kreislaufes und dadurch zu Bauchhöhlenwassersucht. Auch über die alkoholische Schrumpfniere sind die Ansichten noch geteilt. Es fehlt nicht an Autoren, welche auch die Schrumpfung der Niere nicht auf den Alkohol, sondern auf Nebensubstanzen desselben setzen. Dass gichtische Diathese und Bleivergiftung diese Wirkung haben können, steht fest.

Ther. Die Behandlung Trunksüchtiger hat viel Aehnlichkeit mit der des Morphinismus. Bei beiden hat nur eine lange Zeit fortgesetzte

Kur in besonderen Anstalten, sogen. Trinkerasylen, Erfolg. Diese Asyle werden von vielen noch nicht ganz verkommenen Potatoren freiwillig aufgesucht, müssen aber wie Irrenanstalten das Recht besitzen, die Patienten auch gegen deren Willen zurückzubehalten und nicht freiwillig eintretende zwangsweise zu internieren. Die Entziehungskur kann meist eine plötzliche totale sein. Nach älterer Anschauung durfte sie nur eine allmähliche sein, weil sonst Delirium und andere Störungen eintreten könnten. Die Quartalsäufer sind nach dem Urteil der erfahrensten Psychiater schwer zu behandelnde Geisteskranke, welche einer Internierung ganz besonders bedürfen, obwohl leider die Mehrzahl derselben frei umhergeht. — Die früher übliche Behandlung der Trunksucht mit Brechmitteln ist gefährlich und wertlos; Brucin soll gegen die Appetitlosigkeit etwas nützen. Es wirkt als Amarum. — Die Leiden der einzelnen Organe sind

Fig. 114.



Schnitt durch eine cirrhotische Säuferleber nach Perls-Neelsen bei 50facher Vergrösserung. Die Acini sind durch interstitielle Bindegewebswucherung zu Inseln von verschiedener Grösse geworden.

nach den Regeln der inneren Medizin und Chirurgie zu behandeln. Die Funktionen der Haut sind durch häufige Bäder anzuregen, die des Magendarmkanals durch Stomachika. Die Säufernase kann durch Exzision und Stichelung wesentlich gebessert werden. Gegen das Dilirium tremens verwende man das von vielen empfohlene gefährliche Chloralhydrat, welches schon wiederholt den Tod herbeigeführt hat, lieber nicht, sondern Skopolamin, und zwar in Dosen von 0,5 mg des bromwasserstoffsauren Salzes subkutan.

Wichtiger als die Behandlung der Potatoren ist noch die **Prophylaxe** der Trunksucht. Mit seltener Einmütigkeit hat der im Oktober 1887 in Wien abgehaltene Kongress für Hygiene den Satz aufgestellt, dass die Branntweinseuche so rasch und energisch als möglich bekämpft werden müsse, solle nicht die ganze menschliche Gesellschaft durch dieselbe bedroht werden. Ganz in demselben Sinne hat sich

der 1891 in London tagende Kongress für Hygiene und Demographie ausgesprochen und zahlreiche andere Kongresse seitdem. Schon in der Schule muss die Trunksucht als ein Laster gebrandmarkt und der Alkohol als ein Gift dargestellt werden. Auf den Universitäten sind die seit Jahrhunderten geübten Trinkunsitten abzuschaffen. Schnapstrinkende Studierende sollten von ihren Kommilitonen verachtet und gemieden werden. Genossenschaften, welche notorisch ihre Mitglieder zu Trunkenbolden machen, sind polizeilich aufzuheben. — Die Vereine vom Blauen Kreuz, die Antialkoholisten, Temperenzler und Teatotaler, denen alle Trinker zuzuführen sind, sollten staatlichen Schutz geniessen. Auf ihre Uebertreibungen müssen sie natürlich hingewiesen werden, denn durch diese schaden sie der guten Sache.

In Nordamerika sind in den verschiedenen Staaten der Union drei Hauptmittel gegen den Missbrauch des Alkohols in Anwendung: 1. das Verbot der Bereitung und des Verkaufs aller alkoholischen Getränke im ganzen Lande, nach dem Vorgange des Staates Maine, daher meist als Mainesystem bezeichnet; 2. das System der Orts- oder Distriktsabstimmung (local option), welches der einzelnen städtischen oder ländlichen Gemeinde oder dem grösseren Distrikt eines Landes es überlässt, ein vollständiges Verbot des Alkohols einzuführen und 3. das System hoher Abgaben (high licence system), welches hohe Auflagen auf die Schenken und auf die Herstellung der Spirituosen legt, um dadurch die Trinkstätten zu vermindern und die Preise der Getränke zu erhöhen. Professor Westergaard gab auf dem Londoner Kongress dem letzten System den Vorzug, gedachte sodann aber auch ehrend des holländischen Systems, welches die Zahl der Schenken nach der Bevölkerung beschränkt, und des in Schweden, Norwegen und Finnland bestehenden Gothenburger Ausschanksystems, bei welchem die Erlaubnis zum Ausschank von Spirituosen nur an gemeinnützige Gesellschaften erteilt wird, die ihren Aktionären nur eine beschränkte Dividende geben und den Ueberschuss an Institute für öffentliche Wohlfahrt abliefern. Westergaard empfahl ferner eine Beschränkung der Stunden, in denen Schankstätten geöffnet sind, namentlich an Sonntagen, und betonte, dass in Norwegen der Verkauf alkoholischer Getränke von Sonnabend nachmittags bis Montag früh verboten sei. Einige dieser Massregeln liessen sich auch bei uns bequem einführen. Diejenigen Alkoholika, welche konzentrierter sind als Naturwein, sollten entsprechend ihrem Alkoholgehalt eine verschiedene, aber durchweg hohe Steuer tragen.

Sehr wünschenswert ist, dass im Sommer überall kühle, im Winter warme alkoholfreie Getränke billig jedermann im Volke zugängig sind. Warum bei uns keine Theebuden mit immer dampfendem Samowar im Winter eingerichtet werden, ist mir immer unverständlich gewesen.

Dass zur wirksamen Bekämpfung des Alkoholismus auch die Beseitigung der sozialen Schäden, welche so manchen zum Trinken veranlassen, nötig ist, sei hier wenigstens mit angedeutet.

Nachw. Den erst im Körper aus Kohlehydraten gebildeten von dem eingeführten Alkohol zu unterscheiden, sind wir nicht im stande. Für die Toxikologie hat daher der Nachweis von Spuren von Alkohol gar keinen Wert. Der eingeführte Alkohol ist natürlich um so schwerer nachzuweisen, je längere Zeit seit der Ein-

führung verstrichen ist. Dass von den einzelnen Organen nächst dem Inhalte des Magens das Blut und das Gehirn von besonderer Wichtigkeit für die Untersuchung sind, ist selbstverständlich. Wo die Nase bereits den Geruch deutlich nachweist, da kann die qualitative chemische Untersuchung entbehrt werden. Zur Reindarstellung destilliert man den Organbrei oder das Blut bei neutraler oder schwach saurer Reaktion und reinigt das Destillat durch fraktionierte Destillation über Chlorkalcium. Das so gewonnene Produkt muss brennbar sein, charakteristisch riechen und folgende Reaktionen geben: 1. Kaliumchromat wird in schwefelsaurer Lösung beim Erwärmen grün gefärbt durch Reduktion zu Chromoxyd; gleichzeitig tritt Aldehydgeruch auf. 2. In Berührung mit Platinmohr entsteht Essigsäure, die bei kleinen Mengen durch die Kakodylreaktion (vergl. S. 93) erkannt wird. 3. Versetzt man in der Wärme mit Jodjodkalium und mit nur so viel NaOH, um die Braunfärbung, welche das Jod bedingt hat, zu beseitigen, so entstehen charakteristisch geformte und charakteristisch riechende Krystalle von Jodoform. Diese Reaktion, welche Lieben angegeben hat, und welche auch vom Aceton (vergl. S. 97) und vielen anderen Substanzen geliefert wird, kann, falls diese fehlen, auch zur quantitativen Bestimmung dienen. 4. Bei Zusatz von Schwefelkohlenstoff und Kali caust. entsteht xanthogensaures Kali, welches mit Ammoniummolybdat und verd. Schwefelsäure sich rot färbt. 5. Benzoylchlorid und überschüssige Kalilauge liefert den Geruch von Benzoesäureäthylester. 6. Kobaltchlorür und Rhodankalium liefern eine himmelblaue Farbe, wie umgekehrt auch Kobaltoxydulsalze durch Bläuung bei Zusatz von Rhodansalzen und Alkohol erkannt werden können. Die Probe ist für kleine Alkoholmengen nicht brauchbar. 7. Erhitzen mit H_2SO_4 führt in Aethyläther über, der durch seinen Geruch kenntlich wird.

Lit. Bekanntlich ist die Zahl der Schriften über den Alk. schon längst unübersehbar gross. Ich muss mich damit begnügen, die folgenden neueren anzuführen. E. Abderhalden, Bibliographie der gesamten wissensch. Lit. über den Alk. und den Alkoholismus. Berlin u. Wien 1904. Dieses unter Mitwirkung zahlreicher Forscher und unter Unterstützung der Berliner Akad. d. Wissensch. herausgegebene Werk erschöpft auch die pharmakologische Lit., so dass ich hier auf die Anführung derselben verzichten kann. — Georg Rosenfeld, Der Einfluss des Alk. auf den Organismus. Wiesbaden 1901. Auch dieses Buch muss als Grundlage vieler weiteren Arbeiten im Original eingesehen werden und orientiert über die Vergangenheit. — Dehio, D. Arch. f. kl. M. Bd. **68**, 1898, p. 1 (Myofibrosis cordis der Biertrinker). — Kraepelin, M. m. W. 1899, Nr. 42 (die Auslösung von Bewegungen kann durch Alk. vorübergehend erleichtert werden). — Hans Evensen, Norsk. Mag. f. Lägevid. [4 R.] **13**, 1899, p. 175 (die Alkoholpsychosen kann man in depressive, expansive, amente, demente, paranoide u. pseudoparalytische teilen). — T. Tamascheff, Wratsch 1899, Nr. 9, p. 241. — M. N. Gréhant, Compt. rend. **129**, 1899, 13 nov.; Compt. rend. de la soc. de biol. 1899, 21 oct. u. 2 dec. (im Gehirn bei Hunden stärkere Alk.-Anhäufung als in allen anderen Geweben). — H. Meyer & Fr. Baum, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 109 u. 119. — Der Alkoholismus, Eine Vierteljahrschr. zur Erörterung der Alkoholfrage, hrsgbn. von Baer, Böhmert etc., Jg. **1—6**, 1900—1905. — Maurice Nicloux, Compt. rend. de la soc. de biol. **3**, 1896, p. 841; Compt. rend. **130**, 1900, p. 855. — Recherches exp. sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. Paris 1900. — Herm. Braun, Ueber die exp. durch chron. Alk.-Intox. hervorgerufenen Veränderungen im centralen u. peripheren Nervensysteme. Tübingen 1899 (mit 2 farb. Tafeln). — Grassini, L'Orosi 1900, p. 224; Chem. Cbl. 1900, II, p. 821 (Kobaltreaktion des Alk.). — Max Preuss, Die rechtliche Behandlung der Trunksüchtigen. Diss. Rostock 1900. — Uhthoff, in Graefe-Saemisch Handb., Lief. 32—34, Berlin 1901, p. 3 (mit Tafeln). — M. Benedikt, W. m. Presse 1901, Nr. 14 (Einteilung der Antialkoholisten in 6 Klassen). — A. Rauber, Wirkungen des Alkohols auf Tiere und Pflanzen (mit 21 Abb.), Leipzig 1902. — A. Pfleiderer, Ueber den Einfluss verschieden grosser Dosen auf die Muskelzuckung. Diss. Greifswald 1902. — Swientochowski, Z. f. kl. M. Bd. **46**, H. 1 (Einfl. auf Blutzirkulation). — Hans v. Winiwarter, Wirk. der Alk.-Verbände auf Entzündungsprozesse in der Haut, in Chrobak-Festschrift, Wien 1903. — Jul. Stoklasa, Phys. Cbl. 1903, Nr. 23, p. 652. — R. Kobert, Pflüg. Arch. Bd. **98**, 1903, p. 176 (Bildung von Alk. durch Eier wirbelloser Tiere). — E. Ziegler, Biol. Cbl. Bd. **23**, 1903, Nr. 11—12 (Wirk. auf Seeigeleier). — Rud. Rosemann, Pflüg. Arch. Bd. **94**, 1903, p. 557 u. **99**, 1903, p. 630 (Deutung der Chauveauschen Alk.-Versuche). — Rud. Rose-

mann, Pflüg. Arch. Bd. **100**, 1903, p. 348 (Alk. als Nahrungsstoff). — C. Binz, Ueber den Alk. als Arzneimittel gemäss den Ergebnissen der Forschungen des letzten Jahrzehnts. Berlin 1903. — H. D. Haskins & Sollman, The americ. Journ. of med. sc. 1903, dec. (Strychnin gegen akute Alk.-Verg. empfohlen). — F. Alt, W. m. W. 1903, Nr. 5 (Erkrankung des Hörnerven durch Alk.). — Jul. Stoklasa, Z. f. Zuckerind. Böhm. **27**, 1903, p. 633; Pflüg. Arch. Bd. **101**, p. 311. — Jul. Stoklasa & F. Czerny, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 622. — E. Simáček, Phys. Cbl. 1903, p. 3, 209 u. 477. — Cohnheim, Z. f. physiol. Ch. Bd. **39**, 1903, p. 348 u. Bd. **42**, 1904, p. 401. — Arnheim & Rosenbaum, ebenda Bd. **40**, 1904, p. 220. — Gg. Landsberg, ebenda Bd. **41**, 1904, p. 505. — Jul. Stoklasa, Z. f. das landwirtsch. Versuchswesen Oesterreichs **7**, 1904, p. 755. — Schober, Med. Woche 1904, Nr. 47 (Alkoholismus in Frankreich). — Johanna Maass, 50 Fälle von Delirium tremens. Diss. Freiburg 1904. — G. Bunge, Alkoholverg. u. Degeneration. Zweite Aufl. Leipzig 1904. — E. Almquist, Hyg. Rundschau 1904, Nr. 12 (über Temperenzbewegung). — Carnot & Frln. Déflandre, Compt. rend. de la soc. de biol. **57**, 1904, Nr. 39 (die Fettauflagerungen des Alkoholherzens sind nützlich). — R. Kretz in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse Jg. 8, Abt. 2; Verh. d. D. Pathol. Gesellsch., achte Tagung 1904, p. 54 (Lebercirrhose). — M. Kochmann, Arch. internat. de Pharmacod. **13**, 1904, p. 3›0 (Wirk. aufs überlebende Warmblüterherz). — Osw. Loeb, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1904, p. 459 (über dasselbe). — A. Liwanoff, Inn. Cbl. 1904, p. 477. — Hahn, Balneol. Centralztg. 1905, Nr. 14, p. 55. — P. Bergmann, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. **17**, 1905, p. 60 (Alk. verkürzt erst die Reaktionszeit, dann verlängert er sie). — Ed. Buchner & Wil. Antoni, Z. f. physiol. Ch. Bd. **44**, 1905, p. 206 (zellfreie Alk.-Gärung). — F. Maignon, Compt. rend. **140**, 1905, p. 1063 u. 1124 (normaler Alk.-Gehalt von Hundeorganen). — Jul. Stoklasa, Chem. Ber. Jg. **38**, 1905, p. 664; Phys. Cbl. 1905, p. 793 (Widerlegung von Cohnheim). — Derselbe, Arch. f. Hyg. Bd. **50**, 1905, p. 165 (in Kuh- u. Frauenmilch findet sich eine Alkoholase). — Ed. Buchner, H. Buchner & Mart. Hahn, Die Zymasegärung, Untersuchung über den Inhalt der Hefezellen u. die biologische Seite des Gärungsproblems. München 1905 (erschöpfende Darstellung, mit Lit.). — M. Nicloux, Z. f. physiol. Ch Bd. **43**, 1905, p. 476. — Karl Fraenkel, B. kl. W. 1905, Nr. 3, p. 53 (Alk. erhöht die Fähigkeit, Antikörper zu bilden). — M. Kochmann, D. m. W. 1905, Nr. 24; Arch. internat. de Pharmacod. **15**, 1905, p. 443 (Wirk. auf den Kreislauf des Menschen). — E. Harnack & J. Laible, ebenda **15**, 1905, p. 371 (Wirk auf den Wärmehaushalt). — Hor. Wood & D. M. Hoyt, National Acad. of sc. **10**, 1905, p. 39 (Wirk. auf die Zirkulation).

Anhang. Selbstverständlich handelt es sich bei Alkoholvergiftung des Menschen fast nie um eine Lösung von reinem Aethylalkohol in Wasser, sondern es sind stets noch andere Alkohole sowie nicht alkoholische schädliche Stoffe gleichzeitig vorhanden.

1. **Die anderen Alkohole.** Vom **Methylalkohol** CH_3OH ist bereits S. 660 die Rede gewesen, so dass wir ihn hier übergehen können. Es genüge, nochmals zu bemerken, dass er zum Denaturieren benutzt wird und daher dem denaturierten Spiritus zu innerlicher, ja selbst zu äusserlicher Verwendung giftige Eigenschaften verleiht. Von dem Methylalkohol abgesehen gilt für die nächsten folgenden Glieder der Alkoholreihe der Satz, dass die Giftigkeit mit dem Molekulargewicht zunimmt, was schon Richardson richtig erkannt hat. Fühner, der mit in Entwicklung begriffenen Seeigeleiern arbeitete, fand z. B. den **Propylalkohol** C_3H_7OH dreimal giftiger für diese Eier als den Aethylalkohol, ferner den **normalen Butylalkohol** C_4H_9OH wiederum dreimal giftiger als den Propylalkohol. Zahlreiche Versuche an Warmblütern stimmen zu dieser intensiveren Wirkung des Propyl- und Butylalkohols, die der schweren Verbrennlichkeit dieser Substanzen wegen natürlich auch eine extensivere ist. Der **Isobutylalkohol** $(CH_3)_2CHCH_2OH$ entsteht als Nebenprodukt bei der Bierhefegärung. Er wird in chemischen Laboratorien

vielfach statt des zu giftigen früher üblichen Amylalkohols zum Ausschütteln z. B. von Morphin und von Saponinsubstanzen benutzt. Unter den sogen. Fuselsubstanzen des Schnapses spielt neben den genannten zwei Substanzen in noch weit höherem Grade der **Isoamylalkohol** $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$ eine Rolle, der neben einem seiner Isomeren im wesentlichen das sogen. Fuselöl bildet. Mikroben gegenüber steigt bei den verschiedenen Gliedern der Reihe die antiseptische Kraft bis zum Amylalkohol. Auf die sehr unangenehmen lokalen Wirkungen der Amylalkohole für die menschlichen Schleimhäute wird jeder Chemiker im Laboratorium durch eigene Erfahrungen hingewiesen. Ich habe darauf schon S. 665 aufmerksam gemacht. Vergleichende Versuche zwischen primären, sekundären und tertiären Alkoholen wurden namentlich von Schneegans und v. Mering gemacht, wobei sich ergab, dass die primären Alkohole weniger narkotisch wirken als die sekundären und die sekundären weniger als die tertiären. Im allgemeinen wirken die Alkohole um so stärker, je länger die unverzweigte Kette von Kohlenstoffatomen ist, welche sie enthalten. Bei den tertiären Alkoholen ist nach den genannten Autoren die Wirkung abhängig von der Art der Alkoholradikale, welche mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbunden sind: ist nur das Radikal Methyl vertreten, wie beim **tertiären Butylalkohol**, dem sogen. **Trimethylkarbinol** $\frac{CH_3}{CH_3}{>}C{<}\frac{CH_3}{OH}$, so ist die Wirkung eine relativ schwache; grösser ist sie, wenn ein Aethyl eintritt und nimmt zu mit der Anzahl der mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbundenen Aethylgruppen. Der **tertiäre Amylalkohol** $\frac{CH_3}{CH_3}{>}C{<}\frac{C_2H_5}{OH}$, das sogen. **Amylenhydrat,** besitzt am reinsten narkotische Wirkung und ist daher durch v. Mering als Schlafmittel therapeutisch verwendet worden. Bei Katze und Hund geht der lähmenden Wirkung ein Reizungsstadium voraus. Die Lähmung bezieht sich auf Sensibilität, Motilität, Reflexe; das Bewusstsein schwindet, da tiefer Schlaf erfolgt. Im Gegensatz zum Chloralhydrat ist nach Peiser, Harnack & Remertz der Eiweisszerfall nicht gesteigert, sondern herabgesetzt. Die Wärmeabgabe ist durch Erweiterung der Hautgefässe gesteigert, die Wärmebildung vermindert. Da das Herz nicht alteriert wird, wurden mehrere durch zu hohe Dosen zu stande gekommene Vergiftungen von Menschen überstanden, obwohl in einem Falle sogar 27 g genommen worden waren. Dass dabei der Puls und die Atmung sehr verlangsamt wurden, ist leicht verständlich. Noch stärker als das Amylenhydrat wirkt wenigstens bei Kaninchen der **tertiäre Heptylalkohol,** d. h. das **Triäthylkarbinol** $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}{>}C{<}\frac{C_2H_5}{OH}$, narkotisch. Bei kleinen Dosen ist ein starkes Exzitationsstadium bemerkbar. Was das physiologisch-chemische Verhalten der im vorstehenden erwähnten Alkohole anlangt, so hat Neubauer dargethan, dass die sekundären Alkohole der Fettreihe im Organismus an Glukuronsäure gebunden werden und zwar in dem des Hundes in geringerem Grade als in dem des Kaninchens. Die tertiären Alkohole gehen nach Thierfelder & v. Mering nur im Organismus des Kaninchens eine Glukuronsäurepaarung ein. Nach Neubauer kommt eine geringe

derartige Paarung auch bei den primären Alkoholen mit einziger Ausnahme des Methylalkohols vor. Beim Aethylalkohol, der, wie wir gesehen haben, zu 90—95% verbrannt wird, kann diese Paarung natürlich nur eine sehr geringe sein; sie ist aber auch bei diesem für Hund und Kaninchen nachgewiesen worden. — Von den ungesättigten Alkoholen müssen wenigstens zwei hier erwähnt werden. Der **Vinylalkohol** $CH_2 : CHOH$ kommt nach Poleck & Thümmel im käuflichen Aether fast regelmässig vor. Er ist ein Oxydationsprodukt des reinen Aethers durch den Sauerstoff der Luft unter gleichzeitiger Bildung von Wasserstoffsuperoxyd. Vinylalkohol entsteht ferner bei Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd, von Ozon und von Chromsäure auf Aether. Er ist eine sehr unbeständige Verbindung, deren narkotische Wirkung gegenüber den lokal reizenden und nach verschiedenen Richtungen hin schwer giftigen sehr zurücktritt. Eingehendere Versuche scheinen leider nicht vorzuliegen. Auch das Vinylamin hat nach Ehrlich bei Warmblütern stark toxische Eigenschaften. Der zweite ungesättigte Alkohol, der **Allylalkohol** $CH_2 : CH . CH_2OH$, welcher seiner starken, lokal reizenden Eigenschaften wegen schon S. 664 mit abgehandelt worden ist, findet sich in einer Menge von 0,1—0,2% im rohen Holzgeiste und erhöht dessen Giftigkeit. Bequemer kann man ihn durch Erhitzen von Glycerin mit Oxalsäure und Chlorammonium darstellen. Der Allyläther $C_3H_5 . O . C_3H_5$ findet sich nach Semmler in geringer Menge im Knoblauchöl; seine Wirkungen sind nicht genauer untersucht. Das Isoallylamin wirkt schon in Dosen von 0,01 pro kg Körpergewicht z. B. auf Ziegen toxisch und erzeugt schwere Alteration des Papillarteils der Niere. — Bei den mehrwertigen Alkoholen der Fettreihe ist die narkotische Wirkung viel geringer als bei den einwertigen. Die zweiwertigen heissen Glykole, da sie süss schmecken. Je mehr Hydroxyle man einführt, desto süsser wird der Geschmack und desto geringer die Wirkung. Die zwei gewöhnlichsten zweiwertigen Alkohole sind das **Aethylenglykol** $<^{CH_2OH}_{CH_2OH}$ und das **Propylenglykol** $CH_2<^{CH_2OH}_{CH_2OH}$. Beide haben noch niemals toxische Erscheinungen hervorgerufen. Von dem wichtigsten dreiwertigen Alkohol, dem **Glycerin,** ist schon S. 666 und 739 gesprochen worden. Das Verhalten dieser Stoffe in Bezug auf Bildung gepaarter Glukuronsäuren wurde von Neubauer studiert. — Von gechlorten Alkoholen und Alkoholderivaten wurde der **Trichloräthylalkohol** bei Besprechung des Chloralhydrates mit erwähnt, da er aus diesem sich bildet, um sodann durch Paarung entgiftet zu werden. Man kann ganz allgemein sagen, dass die gechlorten Alkohole stärker narkotisch, aber auch stärker herzlähmend wirken als die entsprechenden nicht gechlorten Alkohole. Einige als Arzneimittel verwendete chlorhaltige Substanzen, welche E. Frey kürzlich untersuchte, sollen hier kurz mit erwähnt werden. Unter **Isopral** versteht man den **Trichlorisopropylalkohol** $^{CH_3}_{CCl_3}>CHOH$. Der **tertiäre Trichlorbutylalkohol** $^{CH_3}_{CH_3}>C<^{CCl_3}_{OH}$ wird auch als **Acetonchloroform** oder **Chloreton** bezeichnet. Es ist eine feste Substanz, welche farblose Krystalle

bildet, die in Wasser nur wenig, in Alkohol und Glycerin aber leichter löslich sind. Eine wässerige Lösung des Präparates kommt unter dem Namen Aneson oder Anesin in den Handel. Das Mittel wird als Hypnotikum, lokales Anästhetikum und als Antiseptikum empfohlen. Als **Chloran** wird ein Additionsprodukt von Acetonchloroform und Chloral bezeichnet. **Dormiol** ist ein Additionsprodukt von Chloral und Amylenhydrat, welches seiner Struktur nach als Dimethyläthylkarbinolchloral bezeichnet werden muss. Nach Frey machen alle genannten Substanzen zwar schon nach geringen Dosen bei Hund und Kaninchen Schlaf, aber auch nach erheblicheren Dosen keine rechte Narkose, d. h. keine Reflexlosigkeit. Der Blutdruck wird durch alle diese Mittel erniedrigt und die Atmung verlangsamt. Die Pulsfrequenz wird etwas herabgesetzt.

Zum Schluss sei noch ein cyklischer, den Furankomplex enthaltender Alkohol angeführt, welcher seit kurzem medizinisches Interesse gewonnen hat. Es ist dies der von E. Erdmann in den Röstprodukten des Kaffees aufgefundene **Furfuralkohol** oder **Furanalkohol** $C_4H_3.CH_2OH$, den wir also alle täglich im Kaffee zu uns nehmen. Er ist eine wasserhelle Flüssigkeit von schwachem aber charakteristischem Geruche und bitterem Geschmacke, der bei 170° siedet. Er mischt sich klar in allen Verhältnissen mit Wasser. Diese wässerigen Lösungen zersetzen sich aber sehr rasch unter Verharzung, wobei vielleicht der Furanring allmählich gesprengt wird und ein ungesättigter Aldehyd von giftiger Wirkung entsteht. Ein mit Salzsäure befeuchteter Fichtenstab wird von Spuren von Furfuralkohol bezw. von seinen Dämpfen schon in der Kälte blaugrün gefärbt. Wässerige Eiweisslösung wird von Furfuralkohol nicht gefällt. Die tödliche Dose bei subkutaner Einspritzung beträgt für Kaninchen 0,6 g pro kg Körpergewicht. Kleine Dosen scheinen analeptisch zu wirken und die Atmung anzuregen. Grössere setzen die Wärmebildung erheblich herab, machen Brechreiz und Benommenheit. Von lokalen Wirkungen auf den Verdauungstraktus ist Salivation und Durchfall zu nennen. Nach der Resorption kommt es auch zu Steigerung der Diurese. Die Schleimhäute des Auges und der Luftwege werden gereizt. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Die Ausscheidung dieses Alkohols erfolgt nach vorheriger Umwandlung in Brenzschleimsäure und Paarung dieser mit Glykokoll zu Pyromykursäure durch den Harn. Für Furfurol haben Jaffé & Cohn das analoge Verhalten bereits früher schon festgestellt.

2. **Die nicht alkoholischen Bestandteile der Trinkalkohole** können z. T. ebenfalls Giftwirkungen entfalten. Ich nenne zunächst verschiedene **Aldehyde.** In den billigeren Branntweinsorten Schottlands ist nach Laborde das S. 665 und 544 besprochene **Furfurol** $C_4H_3O.CHO$ d. h. der **Aldehyd des Furfuralkohols** oder der Brenzschleimsäure enthalten und bedingt dort häufig bei den Alkoholisten epileptische Anfälle. Er bildet sich in den aus Getreide hergestellten Alkoholika bei der Saccharifizierung der Cerealien mittels verdünnter Schwefelsäure. Laborde konnte die krampfmachende Wirkung derselben an Hunden leicht darthun, gleichgültig ob das Mittel intravenös oder stomachal eingeführt wurde. Jaffé & Cohn, welche die Umwandlungsprodukte des Furfurols bei Hühnern genauer studiert haben,

fanden gleichfalls, dass dabei Vergiftungserscheinungen auftreten. Auch andere Aldehyde kommen gelegentlich in schlechten Schnäpsen vor und sind giftig. Am häufigsten ist der **Acetaldehyd,** auch **Aethylaldehyd** oder **Aldehyd** schlechtweg genannt, den wir S. 98 und 812, und der **Formaldehyd,** den wir schon S. 88 besprochen haben. Der durch Polymerisation aus dem gewöhnlichen Aldehyd entstehende **Metaldehyd** wirkt wie dieser; der ebenfalls durch Polymerisation entstehende **Paraldehyd** $(C_2H_4O)_3$ dagegen wirkt zunächst rein narkotisch und ist daher von Cervello als Schlafmittel in die Praxis eingeführt worden. Ueber die Wirkung grosser Dosen siehe S. 98. Ueber den als Parfüm in Schnäpsen so häufigen **Benzaldehyd** ist S. 116, 812 u. 837 gesprochen worden. Ueber den als Parfüm ebenfalls benutzten **Salicylaldehyd** siehe S. 144. — Das im Nusslikör enthaltene **Benzonitril** soll epileptische Krämpfe verursachen können. — Einzelne **Bukettsubstanzen der Weine und Schnäpse** sind schon früher kurz erwähnt worden. Der viel verbreitete Glaube, dass diese Substanzen ungiftig seien, wenn die Natur sie hervorgebracht hat, giftig aber, wenn sie fabrikmässig dargestellt worden sind, ist unrichtig. — **Stickstoffhaltige flüchtige Basen** in gegorenen Flüssigkeiten sind schon seit längerer Zeit bekannt. So fanden z. B. Krämer und Pinner in Fuselölen eine solche, die sie für ein **Collidin** $C_8H_{11}N$ ansprechen. Die von der italienischen Regierung seiner Zeit eingesetzte Kommission zur Erforschung der Leichengiftfrage fand im Amylalkohol ebenfalls eine Base, nämlich das von Haitinger darin schon früher nachgewiesene **Pyridin** C_5H_5N, dessen Propylderivat das Collidin ist. 1888 fand Morin im Branntwein von Surgères sogar drei Basen von den Siedepunkten 155—160°, 171—172°. Die zweite derselben, welche in grösseren Mengen vorhanden war, konnte analysiert werden und ist unter dem Namen **Morinsche Base** bekannt. Sie hat die Formel $C_7H_{10}N_2$. Sie ist eine sehr bewegliche, farblose, stark lichtbrechende Flüssigkeit von ekelhaftem Geruch, welcher entfernt an Pyridinbasen erinnert. R. Wurtz fand dieselbe giftig für Frösche, Meerschweinchen und Kaninchen. Tanret hält dieselbe für identisch mit einem von ihm früher künstlich dargestellten und **β-Glykosin** benannten Alkaloide, welches aber bei der physiologischen Prüfung durch Dujardin-Beaumetz sich als nur schwach giftig erwies. — Dass die den alkoholischen Getränken zugesetzten oder infolge der Darstellung von vornherein enthaltenen **riechenden und schmeckenden Nebenstoffe,** wie ätherische Oele, Bitterstoffe, Säuren, Salze etc. ebenfalls in vielen Fällen schädliche Wirkungen entfalten, brauche ich wohl kaum erst zu bemerken. Sprechen wir zunächst über die zu Schnäpsen beliebtesten **ätherischen Oele.** Ueber Benzaldehydblausäure siehe S. 837, über Pfefferminzöl S. 132, über Anisöl S. 134, über Zimtöl S. 115. Zahlreiche ätherische Oele enthält die in Russland nicht unbeliebte Trink-Eau de Cologne. Ueber das in alkoholischen Flüssigkeiten manchmal enthaltene, den äth. Oelen physiologisch nahe stehende Kumarin ist S. 147 gesprochen worden. In Frankreich spielen die äth. Oele als giftige Schnapsbestandteile wie bei uns und in Russland eine recht grosse Rolle. Das als Eau d'arquebuse oder Vulnéraire bezeichnete, dort sehr beliebte Getränk z. B. veranlasst nach Lanceraux und Casanova bei chron. innerlichen Gebrauch Verlust des Gedächtnisses,

Abnahme der Willenskraft, Aufregung, schreckhafte Träume, Kriebelgefühl und Stechen in der Haut, subjektive Wärme und Kältegefühle, Halluzinationen, Sinnestäuschungen, lokale Hyperästhesie, Zittern, Krämpfe und Paralyse. Nach Versuchen von Cadéac & Meunier kommen diese Wirkungen nicht nur durch den Gehalt an Alkohol als vielmehr an ätherischen Oelen zu stande, von denen fünf, nämlich das Salbei-, Absinth-, Ysop-, Rosmarin- und Fenchelöl Epilepsie bewirken und recht reichlich darin enthalten sind (0,13 %). Weiter sind nach jenen Autoren in demselben Schnaps auch noch fünf narkotische Oele, nämlich Thymian-, Quendel- (Serpyllum-), Lavendel-, Rauten- und Melissenöl, und sieben erregend und erst dann narkotisch wirkende Oele, nämlich das der Pfefferminze, des Dosten (Origanum), der Angelica, des Majoran, des Basilicum, der Calamintha und der Satureja, enthalten. Dass der Genuss des beliebtesten aller französischen Schnäpse, des Absinth, besonders schädlich wirkt, wird von allen vorurteilsfreien Autoren auch in Frankreich zugegeben. Die in ihm enthaltene schädliche Substanz, das Thujon, habe ich S. 562 abgehandelt. Sie ist auch in dem eben erwähnten Salbeiöl enthalten. Ueber das in amerikanischen alkoholfreien und alkoholhaltigen Genussmitteln nicht seltene Safrol verweise ich auf S. 545. — Dass man manchmal unerlaubterweise Schnäpse mit Mirbanöl, d. h. mit Nitrobenzol parfümiert hat, und dass dies dieselben sehr giftig macht, ist S. 798 besprochen worden. — Endlich sei als letzte aber recht häufige flüchtige Substanz der Trinkalkohole das **Aceton** genannt, über das ich aber S. 95 und 106 bereits gesprochen habe. Es macht nach Archangelsky nur dann Narkose, wenn das Blut mindestens 0,5 % davon enthält. — Von **Bitterstoffen** der Alkoholika nenne ich Hopfenbittersäuren, Hopfenharze, Hopfenöl, Absinthin, Gentiamarin und viele bittere Substanzen aromatischer Drogen, über welche wir noch recht wenig pharmakologische Erfahrungen haben. Die Hopfenbestandteile sind ungiftig. Der Zusatz von Quassia als Bittermittel ist unschädlich, der von Drogen, welche Strychnin oder Pikrotoxin enthalten, aber strafbar. — Von in alkoholischen Getränken vorkommenden **organischen Säuren** sind Essigsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Milchsäure, Buttersäure schon S. 91—122 besprochen worden; über die Wirkung der Kapronsäure, Kaprylsäure, Kaprinsäure, Oenanthsäure und Bernsteinsäure, die auch noch in alkoholischen Flüssigkeiten vorkommen, wissen wir wenigstens so viel, dass sie die gefässerweiternde und dadurch die narkotische Wirkung der Spirituosen unterstützen. — Die dem Bier manchmal als Süssstoff zugesetzten kleinen Mengen Süssholzextrakt bezw. **Glycyrrhizin** wirken nicht giftig.

Lit. Dujardin-Beaumetz & Audigé, Les propriétés toxiques des Alcools par fermentation. Paris 1875. — Dieselben, Compt. rend. 88, 1876, p. 80. — Sten Sternberg, Arch. exp. P. **10**, 1879, p. 356. — Brockhaus, Cbl. f. allg. Gesundheitspfl. 1882 (Selbstversuche mit Fusel). — Haitinger, Chem. Ber. Jg. **15**, 1882, p. 2625. — V. Cervello, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 265 (Paraldehyd). — P. Rehm, Arch. f. Psychiatrie Bd. **17**, 1886, p. 55; Ztschr. f. Psych. Bd. **44**, 1888, p. 590 (über dasselbe). — H. Rolleston, Practitioner 1888, nov., p. 341 (über dasselbe). — Gordon, Brit. med. Journ. 1889, I, p. 515 (anhaltende Gesichtsröte nach Paraldehyd). — Dehio, St. Petersb. m. W. 1890, Nr. 30

(über Paraldehyd). — Salzer, Ztschr. f. Spiritusindustrie Jg. **10**, 1887, p. 331 (Vanillin im Weingeist). — J. Traube, Chem.-Ztg. 1887, Nr. 35 (Bestimmung des Fuselöles mit dem Stalagmometer). — Sell, Arb. des Kaiserl. Ges.-Amtes Bd. **4** u. **5** (Fusel und seine Bestandteile). — Dreser, Arch. exp. P. Bd. **23**, 1897, p. 129 (Hopfenbittersäure). — v. Mering, Ther. Mh. 1887, p. 249 u. 1889, p. 325. — Dietz, ebenda 1888, p. 192 (Amylenhydratverg.). — Buschan, B. kl. W. 1888, p. 228 (über dasselbe). — F. Gürtler, ebenda p. 99 (über dasselbe). — Jastrowitz, Verh. des Kongr. f. inn. Med. 1890, p. 50 (über dasselbe). — U. Gayon, Compt. rend. T. **105**, 1887, p. 1182. — Ed. Ch. Morin, ibid. T. **106**, 1888, p. 360. Tanret, ibid. p. 418. — R. Wurtz, ibid. p. 363. — L. Lindet, ibid. p. 280 u. T. **112**, 1891, p. 663. — Laborde, Bullet. de l'acad. de méd. **20**, 1888, Nr. 40, p. 170 u. Nr. 42, p. 527 (Wirk. der Aetherarten). — Derselbe, Ther. Gaz. 1889, p. 771 (Absinthismus). — Jaffe & R. Cohn, Chem. Ber. Jg. **21**, 1888, p. 3461 (Furfurol). — Th. Poleck & K. Thümmel, ibid. Jg. **22**, 1889, p. 2863 (Vinylalkohol). — Lancereaux, Bullet. de l'acad. de méd. 1890, p. 51 (Wirk. der Schnäpse, welche Absinth etc. enthalten.) — M. Friedländer, Ueber den Isopropylalkohol. Inaug.-Diss. Berlin 1888 (Tierversuche unter Liebreich). — Miessner, B. kl. W. 1891, Nr. 33, p. 819 (Wirk. des Amylalk.). — Cadéac & Meunier, Lyon méd. 1891, Nr. 20, 35 u. 37, ref. in V.-H. Jbt. 1891, **1**, p. 401. — James Swain, Brit. med. Journ. 1891, 25 apr., p. 903 (Sektion eines Mannes, der den an Amylalk. sehr reichen Nachlauf, „Faints“ genannt, zu trinken pflegte; Magenverdickung, Atherom). — Neumann-Wender, Ztschr. f. Nahrungsmittelunters. u. Hyg. Jg. **5**, 1891, p. 1 (Wert der Furfurolreaktionen). — A. Schneegans & J. v. Mering, Ther. Monhfte. 1892, p. 327. — Anker, ebenda 1892, p. 623 (Amylenhydratverg.). — Rud. Cohn, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1892, p. 40. — Jul. Peiser, Fortschr. d. Med. **11**, 1893, Nr. 1—6 (Stoffwechsel bei Amylenhydrat). — E. Harnack & J. Remertz, ebenda **11**, 1893, Nr. 7 (über dasselbe). — E. Harnack & Herm. Meyer, Z. f. kl. M. Bd. **24**, 1894, p. 374 (über Amylenhydrat). — Tsukamoto, Maly Jbt. 1894, p. 84 (vergleichende Versuche über Alkohole). — C. Councler, Chem.-Ztg. Jg. 1894, p. 966 u. Jg. 1895, p. 1233 (quantit. Best. des Furfurols). — S. Zeisel & B. Welbel, ebenda 1895, p. 814 (über dasselbe). — Daremberg, Virch. Jbt. 1895, I, p. 354 (quantit. Angaben über die Nebensubstanzen der Alkoholika). — Alb. Reitzenstein, Untersuchungen über die Ausscheidung des Aldehyds im Organismus. Diss. Würzburg 1895. — Windisch, Arb. d. Kaiserl. Ges.-Amtes Bd. **11**, 1895 (Kirschgeist). — Joffroy & Servaux, Arch. de méd. expér. 1896, Nr. 4, p. 473 (Wirk. des Methylalkohol u. des Furfurol). — Surmont & Delval, Ann. d'hyg. publ. [3 sér.] **36**, 1896, p. 289 (über Genèvre). — Picaud, Compt. rend. **124**, 1897, p. 829 (Amylalk. 8mal giftiger als Aethylalk.). — M. Ripper, Ztschr. d. landw. Vers.-Stat. Oesterreichs Jg. 1900, p. 26 (im Wein ausser der aldehydschwefligen Säure noch andere Aldehydverbindungen). — Enrico Rimini, Chem. Cbl. 1899, II, p. 474 (Farbenreaktion des Vinylalk.). — A. J. J. Vandevelde, Handelingen van het derde Vlamisch Nat. en Geneesk. Congres 1899 (vergleich. Versuche über die Giftigkeit der Alkohole). — L. Errera, Bullet. de la Soc. roy. des sc. méd. et nat. de Bruxelles 5 févr. 1900 (über dasselbe). — Gg. Bart, Chem. Studien über die Bitterstoffe des Hopfens. Diss. Rostock 1900. — W. Ruschhaupt, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 127 (Acetonglukosurie). — C. Archangelsky, ebenda Bd. **46**, 1901, p. 367 (Verteilung des Acetons im Tierkörper). — Otto Neubauer, ebenda Bd. **46**, 1901, p. 133 (Glukuronsäurepaarung der Alkohole). — F. Blumenthal & C. Neuberg, Z. f. analyt. Ch. Jg. **40**, 1901, p. 188 (Nachw. des Acetons nach Stock). — Koloman Farkas, Pflüg. Arch. Bd. **92**, 1902, p. 61 (subkutan wirken zwar einige Hopfenbestandteile giftig, innerlich im Bier aber nicht). — Ernst Erdmann, Beitr. z. Kenntnis des Kaffeeöls und des darin enthaltenen Furfuralkohols. Habilitationsschr. Halle 1902. — Zoepffel, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 89 (narkotische Chlorverbindungen). — Reid Hunt, John Hopkins Hospital Bulletin, vol. **13**, 1902, Nr. 137—138 (Wirk. des Methylalkohols). — Lalou, Contribution à l'étude de l'essence d'Absinthe et de quelques autres essences. Paris 1903 (mit Tierversuchen über verschiedene äth. Oele). — Fritz Jürss, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungen einiger als Volksabortiva benutzten Pflanzen, Tanacetum, Thuja, Myristica. Mit 3 farb. Tafeln. Stuttgart 1904 (mit erschöpfender Lit.). — Frank Buller, Montreal med. Journ. 1904, jan. (Erblindung nach einmaligem Trinken von Methylalkohol). — G. Wirgin, Z. f. Hyg. u. Inf. 1904, p. 149 (vergleich. Vers. über die Wirk. der Alkohole auf Mikroben). — E. Frey, Arch. internat. Pharmacod. **13**, 1904, p. 445 (gechlorte Alkohole). — Borissow, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 363 (Bitterstoffe). — Fühner, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905,

H. 1 (vergleich. Vers. mit Alkoholen an Seeigeleiern). — Petschnikow, D. m. W. 1904, p. 1218 (Isopral). — Muthmann, M. m. W. 1904, p. 1427 (Isopral). — Selka, Pharm. u. Ther. Rundschau 1905, Nr. 1 (Isopral).

7. Die Acetale.

Lässt man auf Aldehyde in geeigneter Weise Alkohole einwirken, so können entweder Additionsprodukte, die sogen. Alkoholate, oder unter Wasseraustritt Acetale entstehen, die auch als Aether aufgefasst werden können.

1. **Aethylidendimethyläther** oder **Dimethylacetal** $H_3C.CH(OCH_3)_2$ ist eine eigenartig riechende Flüssigkeit, welche unter Chloroform gemischt von v. Mering als Inhalationsanästhetikum empfohlen wurde, aber schwacher Wirkung wegen nicht in Aufnahme gekommen ist.

2. **Aethylidendiäthyläther** oder **Diäthylacetal** $H_3C.CH(O.C_2H_5)_2$ ist von v. Mering als Ersatzmittel des Chloralhydrates empfohlen worden. Es ist eine gewürzig scharf schmeckende und riechende Flüssigkeit, die vom Magendarmkanal ihrer reizenden Eigenschaften wegen schlecht vertragen wird, schwach narkotisch wirkt und bei grossen Dosen auch noch das Herz schwächt. Sie hat unter dem Namen **Acetal** schlechthin zeitweise als schwaches Schlafmittel Eingang in die Praxis gefunden, ist aber längst wieder aufgegeben. — Das Amidoacetal $NH_2.HC.CH(OC_2H_5)_2$ ist noch giftiger.

Lit. v. Mering, B. kl. W. 1882, Nr. 43; D. m. W. 1882, p. 378; Vers. Deutscher Naturf. u. Aerzte 1883 zu Eisenach. — Kobert, Jbt. d. Pharmakotherapie pro 1884, p. 134. — G. Leubuscher, Thüringer ärztl. Korr.-Bl. 1884, Nr. 10. — Langgaard, Ther. Mh. 1888, p. 24. — Mallèvre, Pflüg. Arch. Bd. **49**, 1891, p. 484.

8. Die Sulfone.

Gewisse Alkylverbindungen des Radikals $=SO_2$ nennen wir Sulfone. Nach Baumann & Kast sind diejenigen Sulfone, welche nur Methylgruppen enthalten, wie z. B. das Dimethylsulfondimethylmethan $(CH_3)_2C(SO_2CH_3)_2$, und nach Salkowski die Salze der Aethylsulfonsäure $C_2H_5SO_2OH$, unwirksam und bleiben daher hier unberücksichtigt. Von denjenigen, welche Methyl- und Aethylgruppen oder nur letztere enthalten, werden dagegen mehrere ärztlich viel benutzt, da sie tiefen Schlaf machen. Baumann & Kast waren der Ansicht, dass diese nur, soweit sie im Körper zersetzt werden, diese Wirkung entfalten. Zu dieser Meinung kamen die Genannten, weil das Aethylendiäthylsulfon $(CH_2)_2(SO_2C_2H_5)_2$, welches sich als unwirksam erwies, obwohl es zwei Aethylgruppen enthält, den Körper völlig unverändert durchwandert. Wir wissen jetzt aber, dass die den Charakter eines tertiären Alkohols bietenden Sulfone im unzersetzten Zustande im Gehirn an die Gehirnfette gebunden werden und dadurch die normalen Funktionen der Ganglienzellen des Bewusstseins inhibieren, d. h. narkotisch wirken. Die Vorstellung von Hg. Schulz, dass der Schwefel der Sulfone das Zustandekommen der narkotischen Wirkung bedinge, ist unhaltbar, denn wir sahen ja, dass das Dimethylsulfon-

dimethylmethan wirkungslos ist; wir brauchen ferner nur z. B. die Methylgruppen des Sulfonals durch Phenyle zu ersetzen, so tritt trotz des Schwefelgehaltes keine narkotische Wirkung ein. Allen narkotisch wirksamen Sulfonen ist gemeinsam, dass sie bei langdauernder Darreichung den Blutfarbstoff bis zu Hämatoporphyrin zersetzen. Dieses Zersetzungsprodukt, welches ich schon in Bd. I, S. 104 und Bd. II, S. 818 abgehandelt habe, kann den Harn, ja unter Umständen selbst den Schweiss braun bis rotweinartig färben. Der Eiweissstoffwechsel wird von den Sulfonen im Gegensatz zum Chloralhydrat nur wenig beim Hund (Smith, Hahn) und gar nicht beim Menschen (Schaumann) gesteigert, wohl aber tritt Säurebildung ein und erfordert daher ein alkalisches Regime. Die Neigung zum Schwitzen wird durch unsere Mittel vermindert.

1. Das **Sulfonal** $(CH_3)_2C(SO_2C_2H_5)_2$ oder Diäthylsulfondimethylmethan, welches 1888 von Baumann und Kast als Arzneimittel eingeführt worden ist, bedingt bei Tieren und Menschen tiefen Schlaf, der sehr langsam abklingt. In einem von Neisser beobachteten Falle nahm ein Lehrling 100 g, wurde nach $^3/_4$ Stunden bewusstlos, insensibel, bekam Zuckungen, Temperaturkollaps, dann leichtes Fieber und schlief über 5 Tage lang. Am 6. Tage entwickelte sich ein juckendes, papulöses, blassrotes Exanthem; aber der Patient genas dann völlig. Die Behandlung bestand in Darmeingiessungen von je 200—300 ccm lauwarmes Wasser. Ein Arbeiter der Riedelschen Fabrik schlief nach über 30 g Sulfonalpulver 90 Stunden und war dann noch etwas taumelig, aber sonst gesund. In einem von Knaggs beobachteten Falle nahm ein Mann eine eher kleinere Dose, nämlich 30 g, starb aber am 3. Tage an Atemlähmung. Im allgemeinen erkranken weibliche Personen leichter als Männer, anämische leichter als vollsaftige Individuen. Geill in Aarhus sah schon nach relativ kleinen Mengen Intoxikationserscheinungen, bestehend in starker Schläfrigkeit, Mattigkeit, Unsicherheit des Ganges, ja selbst Lähmungen der Extremitäten, Hyperästhesie, abnorme Sensationen. Nach längerem Fortgebrauch trat bei 3 Patienten schwere Verg. ein. Aehnliches berichtet auch Reinfuss: Eine Patientin war wegen halluzinatorischen Wahnsinns und anhaltender Schlaflosigkeit während 3 Monaten mit nur 1,0—1,5 Sulfonal in Lösung behandelt worden und erkrankte dennoch schwer. Die Symptome der Intoxikation äusserten sich in Erbrechen einer grünlich schleimigen Flüssigkeit, Schmerzen im Abdomen und allgemeiner Schwäche. Der auffallend spärliche, eiweissfreie Harn zeigte eine dunkle, granatbraune Farbe (Hämatoporphyrin). Zu diesen Erscheinungen gesellten sich noch gegen Ende feuchtes Rasseln über beiden Lungen und tonisch-klonische Muskelkrämpfe. Nach 14 Tagen Exitus letalis. Bresslauer sah 7 Fälle von protrahierter Verg. Die Sympt. bestanden in Obstipation, Ataxie, Kopfschmerz, Erbrechen, anhaltender Benommenheit, Auftreten von Indikan, Methämoglobin und namentlich von Hämatoporphyrin, sowie auch von Gallenfarbstoff, von Mucin und Albumin, roten Blutkörperchen und Epithelzylindern im Harn. Weiter wurden Exantheme in Form von kleinen roten Petechien sowie von lividen, grossen, konfluierenden Flecken beobachtet. In einem Falle kam es zu intensivem Acetongeruch aus dem Munde, Abschwächung der Sehnenreflexe, einseitiger Ptosis und Tod durch Herzlähmung. Kober sah nach Tages-

dosen von 0,5—1,5 g, 4—5 Wochen lang gegeben, dauernde Weinrotfärbung des Harns und trotz Aussetzens des Mittels den Tod eintreten. Vorstehenden schon 1892 von mir niedergeschriebenen Angaben haben sich seitdem noch eine beträchtliche Reihe weiterer Vergiftungsfälle angereiht. Die bis 1894 beobachteten sind von Friedländer zusammengestellt worden. Von den seitdem beobachteten weiteren Symptomen akuter Verg. möchte ich hämorrhagische Pemphigusblasen nennen, welche Leick bei einem Trinker schon nach 2 g Sulfonal auftreten sah. In einem von Wien beobachteten tödlichen Falle kam es zu Erbrechen, Parese der Beine, der Arme und des Nackens, zu Albuminurie und Hämatoporphyrinurie. In einem von Pöllnitz beschriebenen Falle ergab die Sektion Verfettung des Herzens, der Leber und Niere, während in dem Falle von Wien nichts davon nachweisbar war. Mehrere Autoren, wie Gillet und Richmond, beschrieben starke Mydriasis. Mehrfach wurden als Folge kurzdauernden Sulfonalgebrauchs Neuritiden beobachtet. So sah Erbslöh eine Polyneuritis bei einer anämischen Frau nach 10 g, welche binnen 5 Tagen genommen worden waren, eintreten. Sie äusserte sich als ascendierende Lähmung der Beine und führte nach 16 Tagen durch Uebergreifen auf die Atemmuskulatur zum Tode. Die Autopsie ergab eine Erkrankung der peripheren Nerven, die im wesentlichen in einer parenchymatösen Degeneration von Markscheiden und Achsenzylindern bestand. Erwähnenswert ist, dass die Nerven in der Nähe des Wirbelkanales reichliche Degenerationen aufwiesen, während die entsprechenden Wurzeln noch völlig intakt waren. — Unter Sulfonalismus versteht man die durch gewohnheitsgemässen langdauernden Sulfonalgebrauch oder richtiger Missbrauch hervorgerufenen sehr chronischen Störungen. Die ersten Mitteilungen darüber stammen von den Amerikanern Hay und Cavanaugh sowie vom Franzosen Pichon. Nach Otto, Zerner, Rosin etc. treten zuerst ataktische Erscheinungen und Taumeln ein. Dazu gesellen sich nach Bornemann, Knoblauch, Marandon de Montyel und anderen auch Motilitätsstörungen der oberen Extremitäten, so dass die Schriftzüge unsicher und winkelig werden. Weiter kommt es zu Schwindel, Gedächtnisschwäche, Blödigkeit, depressiven Psychosen, Somnolenz, häsitierender Sprache, Silbenstolpern, Tremor. Man hat das Ganze auch wohl als Sulfonalpseudoparalyse bezeichnet. Weitere Aeusserungen des Sulfonalismus sind hartnäckige Obstipation, Erbrechen, Dysphagie, Ausscheidung eines braunen Farbstoffes im Harn, ja selbst durch die Haut beim Schwitzen. Der Harn ist spärlich, sehr sauer und unausgesetzt reich an Hämatoporphyrin, Eiweiss und Zylindern. Die oben erwähnte Polyneuritis kann in jedem Stadium hinzutreten. So beschrieben Taylor & Sailor eine 52jährige Dame, die nach monatelanger abendlicher Zufuhr von je 0,9 g Sulfonal eine von unten aufsteigende Lähmung mit Beteiligung der Sphinkteren bekam. Die Sektion ergab Herde von Nekrosen der Nierenepithelien, besonders der ausscheidenden. Etwa 60% der beschriebenen schwereren Fälle gingen letal aus. Dass von einzelnen Personen das Sulfonal in grossen Dosen monatelang ohne Schaden vertragen worden ist, will ich zum Schluss nicht unterlassen noch zu erwähnen. So gab Steiner einer Person binnen 11 Monaten 300 g und Vorster einer anderen binnen 9½ Monaten 580 g ohne nachweisbaren Schaden. Aber diese

Personen bilden beim Sulfonal doch die Ausnahme; als Regel muss aufgestellt werden, dass bei so langem Gebrauch mit grösster Wahrscheinlichkeit Sulfonalismus eintritt.

Ther. Aus prophylaktischen Gründen gebe man die Sulfone immer nur für kurze Zeit und lasse sie stets in viel warmer Flüssigkeit in Dosen von nicht über 2 g pro die nehmen. Wo akute Verg. eingetreten ist, mache man alkalische Kochsalzinfusion. Hilft diese nicht sofort, so ist Strychnin oder Kampfer einzuspritzen. Bei chronischer Verg. entziehe man das Mittel, reiche wochenlang Alkalien und Magnesia und lasse reichlich indifferente Flüssigkeiten trinken.

Nachw. Nur ein kleiner Teil des Sulfonals geht nach Kast unverändert in den Harn über. Die Hauptmenge erscheint nach Smith als Aethylsulfosäure im Harn. Durch diesen Uebergang wirkt das Mittel ansäuernd auf die Gewebe und auf den Harn. Demgemäss ist der Ammoniakgehalt des Harns vermehrt (vergl. S. 12). Das gleichzeitig vorhandene Hämatoporphyrin lässt sich nach den S. 819 gemachten Angaben ausschütteln, ausfällen oder direkt im Harn durch sein Absorptionsspektrum in saurer oder alkalischer Lösung nachweisen. Im Hemd verrät sich die Hämatoporphyrinurie durch rotbraune sehr charakteristische Flecken. Dass bei Kaninchen sich durch Sulfonaldarreichung unter Umständen wohl echte Hämatoporphyrinurie erzielen lässt, hat Neubauer über allen Zweifel erhoben. — Da das Sulfonal bei der Leichenfäulnis sich nur langsam zersetzt, hat man Aussicht, es in der Leiche auch nach längerer Zeit noch aufzufinden. Da es den Organismus nur langsam verlässt, kann man, auch wenn der Patient erst mehrere Tage nach der Verg. stirbt, doch darauf rechnen, einen Teil des Mittels im Körper noch anzutreffen. Man extrahiert den Organbrei mit heissem Alkohol und den Verdunstungsrückstand des Alkohols mit kochendem Wasser. Das eingeengte fettfreie Filtrat lässt Vitali alkalisch mit Aether ausschütteln, während Kippenberger das Mittel aus saurer Lösung in Chloroform überführt. Eine dem Sulfonal, Trional und Tetronal gemeinsame Reaktion ist folgende. Man schmilzt eine nicht zu kleine Menge der Substanz mit der dreifachen Menge Aetzkali, wobei Merkaptangeruch auftritt und die Mischung sich bräunt. Beim Erkalten wird sie rot und giebt mit Wasser eine blaue Lösung, die auf Zusatz von Salzsäure unter Entwicklung von schwefliger Säure violett wird. Beim Erhitzen von Sulfonal mit metallischem Natrium entsteht Schwefelnatrium, dessen Anwesenheit nach dem Erkalten z. B. durch Natriumnitroprussid erkannt werden kann. Die drei Sulfone unterscheiden sich voneinander durch den Schmelzpunkt, der für Sulfonal bei 125°, für Trional bei 76° und für Tetronal bei 89° liegt. Auch die aus ätherischer Lösung anschiessenden Krystalle sind verschieden, nämlich bei Sulfonal baumartig verzweigte, wie Eisblumen, während Trional cholesterinartige Platten bildet und Tetronal zugespitzte Prismen zeigt.

Lit. E. Salkowski, Virch. Arch. Bd. **66**, 1876, p. 315. — Baumann. Chem. Ber. Jg. **19**, 1888, p. 2807. — A. Kast, B. kl. W. 1888, p. 309. — G. Rabbas, ibid. p. 330. — O. Rosenbach, ibid. p. 481 (Sulf. u. Amylenhydrat). — Zahlreiche weitere Arbeiten siehe in V.-H. Jbt. 1888, Bd. **1**, p. 364 (Schutten, Nebenwirkungen; M. Engelmann, Exanthem etc.). — C. Schwarz, Pharm. Ztg. 1888, p. 405 (Reaktion). — Will. J. Smith, Ther. Mh. 1888, p. 507. — Baumann & Kast, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **14**, 1889, p. 52. — Die sämtlichen nachstehenden Arbeiten des Jahres 1890—91 enthalten Sulfonalkasuistik. H. M. Field. Ther. Gaz. 1889, p. 591 (24stündige Geistesstörung und 6tägige Somnolenz nach 3 g Sulf.). — F. Fischer, Neurol. Cbl. 1889, Nr. 7 (Verg. durch 10—15 g). — J. Hutchinson, Arch. of Surg. (London) **1**, 1889, p. 177 (Nebenwirk.). — E. H. Kisch, B. kl. W. 1889, p. 128 (Kasuistik). — M. de Montyel, Schm. Jb. Bd. **224**. 1889, p. 133 (Sprachstörungen und Taumel). — R. R. Petitt, Med. News 1889, 10 aug., p. 165 (Tod durch Sulfonal). — P. Rehm, B. kl. W. 1889, Nr. 16 (6 Wochen lang taumelnder Gang). — Robinson, B. m. W. 1889, p. 1004 (auffallende Kleinheit des Pulses). — W. H. E. Knagge, Brit. med. Journ. 25 oct. 1890 (Tod unter Anurie nach 30 g Sulfonal). — E. Neisser, D. m. W. 1891, p. 701 (100 g überstanden). — H. Bresslauer, Wiener med. Blätter 1891, Nr. 1—2, p. 3 u. 19. — J. Rottenberg, Ther. Monhfte. 1891, p. 648 (Excitation und Krämpfe nach

18—20 g). — Stuffer & Autenrieth, Chem. Ber. Jg. **23**, 1890, p. 3238 und Jg. **24**, 1891, p. 171. — O. Hammarsten, Upsala läkaref. förh. Bd. **26**, 1891, H. 8—9 (Hämatoporphyrin im Harn nachgewiesen). — E. Salkowski, Z. f. physiol. Ch. Bd. **15**, 1891, p. 286 (über dasselbe). — Will. J. Smith, Z. f. physiol. Ch. Bd. **14**, 1892, p. 1 u. Bd. **17**, 1893, p. 459. — Geill, Hospital Tidende 1891, p. 797 u. 821 (unter 35 Fällen der Darreichung 3 schwere Vergiftungen). — Jolles, W. W. 1891, Nr. 49; Internat. kl. Rundschau 1891, p. 1913 u. 1953 (Verhalten des Harns). — M. Hahn, Virch. Arch. Bd. **125**, 1892, p. 182. — Kober, Inn. Cbl. 1892, Nr. 10 (eine Art Hämoglobinurie). — Goldstein, D. m. W. 1892, Nr. 43 (Sulfonal häuft sich bei täglicher Darreichung im Körper an). — Kratter, Vj. f. ger. M. Bd. **4**, 1892, H. 1 (Nachw. des Hämatoporphyrin). — Alfr. Clerval, Du sulfonal, revue gén. et observations cliniques. Thèse de Paris 1892. — Enon, Le sulfonal, son action dans l'épilepsie. Thèse de Paris 1892. — Maerle, Contribution à l'étude du sulfonal et de son action sur hypnotique chez les aliénés. Thèse de Paris 1892 (die Brauchbarkeit des Mittels wird bezweifelt). — E. Baumann, Med. Cbl. 1892, Nr. 50. — E. Salkowski, ebenda. — Dittrich, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 273 (Sulfonal macht beim Hunde selbst in letaler Dose keine Methämoglobinbildung). — A. Kast, ebenda Bd. **31**, 1893, p. 69 (mit Aufzählung der bisherigen Fälle von Verg.; Aethylsulfosäure ist ungiftig). — L. Zoja, Med. Cbl. 1892, p. 705 (Hämatoporphyrin im Harn). — H. Quincke, B. kl. W. 1892, Nr. 36 (nach Sulfonal ein roter Farbstoff im Harn, aber kein Hämatoporph.). — Schäffer, Ther. Mh. 1893, Febr. — Hg. Schulz, Pflüg. Arch. Bd. **54**, 1893, p. 555. — H. Schedtler, Allg. Z. f. Psych. Bd. **50**, 1893, H. 3—4 (2 schwere Verg.). — Diehl, Vergleichende Experimentaluntersuchungen über die Stärke der narkotischen Wirkung einiger Sulfone etc. Diss. Marburg 1894. — Rich. Friedländer, Ther. Mh. 1894, p. 183 u. 231 (72 Arbeiten aufgezählt). — Schmeck, Diss. Würzburg 1894, citiert in Kunkel, Handb. p. 476. — Kast & Weiss, B. kl. W. 1896, p. 621. — Hoppe-Seyler & Ritter, M. m. W. 1897, Nr. 14—15 (akute Verg.). — P. Pollitz, Vj. f. ger. M. Bd. **15**, 1898, p. 297. — Gillet, Brit. med. Journ. 1898, II, p. 808 (nach 3 Dosen von 1,2 g Kollaps mit Delirien und Mydriasis). — D. Richmond, ebenda II, p. 1337 (nach 8 g Sopor, Cyanose, Mydriasis). — Fred. Tresillian, Brit. med. Journ. 1899, I, p. 209 (schwere Verg. mit Aussetzen des Herzschlags nach 2 Dosen von 1,2 und 1,0 binnen 24 Stunden). — Baum, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 130. — O. Neubauer, ebenda Bd. **43**, 1900, p. 456. — Leick. Z. f. prakt. Aerzte 1898, Nr. 10, p. 539. — H. Waldo, Brit. med. Journ. 1901, I, p. 1473. — Erbslöh, D. Z. f. Nervenhk. Bd. **33**, 1903, p. 964. — Friedr. Binoth, Ueber Sulfonal- und Trionalvergiftung. Diss. Freiburg 1903 (er zählt 46 Fälle von Sulfonalverg. auf). — A. E. Hind, Lancet 1904, I, p. 219 (ak. Verg. durch 22 g Sulfonal mit 3tägigem Koma).

Sulfonalismus. W. H. Gilbert, Aerztlicher Praktiker Jg. **7**, 1894, Nr. 14, p. 386 (hier die ältere Lit. und 4 eigene Fälle). — R. Stern, D. m. W. 1894, Nr. 10. — Franz Müller, W. kl. W. 1894, Nr. 14. — Diettrich, Ther. Mh. 1900, p. 222. — E. Taylor & J. Sailor, Neurol. Cbl. 1901, Nr. 11, p. 516.

Nachweis. Kast, Hammarsten, Salkowski, Jolles, Smith, Hahn siehe oben. — Ph. Lafon, Chem. Ber. 1895, Ref. p. 431 (Verhalten des Sulfonalharns gegen Fehlingsche Lösung). — C. Kippenberger, Z. f. Unters. der Nahrungs- und Genussmittel Jg. 1898. — Diosc. Vitali, Chem. Cbl. 1900, II, p. 646. A. Schulz, Arch. An. u. Phys. 1904, p. 271 (Spektren des Hämatoporphyrin). — Masao Takayama, Vj. f. ger. M. Bd. **29**, 1905, p. 239 (Nachw. von Hämatoporphyrin). — Derselbe, Beiträge zur Tox. u. ger. Med. Stuttgart 1905 (mit Spektraltafel).

2. Das **Trional** ist Diäthylsulfonmethyläthylmethan $\substack{CH_3 \\ C_2H_5}>C<\substack{SO_2C_2H_5 \\ SO_2C_2H_5}$. Das Arzneibuch bezeichnet es mit dem unpassenden Namen Methylsulfonal. Es ist auf Veranlassung v. Merings statt des Sulfonals fast allgemein in Benutzung gezogen worden, nachdem die schweren Nachteile des Sulfonals erkannt worden waren. Da es nach Morro und anderen im Organismus völlig zerlegt wird, ist die Gefahr einer kumulativen Wirkung viel geringer als beim Sulfonal, obwohl die Tagesdose auch hier 2,0 zu sein pflegt. Tierversuche von

Bakofen ergaben selbst nach enormen Dosen keine Hämatoporphyrinurie und keine groben Veränderungen der Organe, während Rosenfeld bei hungernden Kaninchen durch Trional Auftreten eines kirschroten Farbstoffes im Harn hervorrufen konnte. Welche Dosen von Menschen ertragen worden sind, dafür mögen folgende Angaben als Beleg dienen, welche ich einer Zusammenstellung von Drews entnehme. Collatz berichtet von einem 28jährigen Mann, der in selbstmörderischer Absicht 8—10 g Trional auf einmal nahm und nach einem festen 12stündigen normalen Schlaf ausser etwas unsicherem Gange völlig wohl war. Schultze gab einem Maniacus ohne Schaden binnen 20 Tagen 62,0 und einem Paralytiker binnen 15 Tagen 70,0 g Trional. Kramer beobachtete einen 20jährigen Pharmazeuten, der 16,0 g Trional suicidii causa auf einmal nahm, am nächsten Morgen nicht zu wecken und sehr kollabiert war, im Laufe des Tages krampfartige Zuckungen hatte und durch Ataxie an allen Bewegungsversuchen gehindert war, aber nach einem tiefen Schlaf in der zweiten Nacht am folgenden Tag subjektiv und objektiv wohl erwachte und keine Schädigung durch die grosse Dosis Trional erlitten hatte. Guttmann behandelte eine an Paralysis agitans leidende 48jährige Frau, die wegen Schlaflosigkeit ca. ein Vierteljahr lang täglich 1—4 Pulver Trional von je 1,25 g nahm, bis sie 120 g verbraucht hatte, und dann noch 40 g Tetronal in Dosen von 1,25 g nahm, ohne dass Nebenwirkungen oder nachher Abstinenzerscheinungen auftraten. Galliard gab das Trional 5—6 Wochen ohne Unterbrechung, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden. Ruhemann reichte einem Hemiplegischen 156 g Trional ohne Unterbrechung und zwar in drei Vierteljahren 111 g in Dosen zu 1,0 g und dann noch 30 Dosen zu 1,5 g, ohne Nebenwirkungen zu beobachten, trotzdem der Kranke fortdauernd an hochgradiger Obstipation litt. Ein russischer Arzt nahm in selbstmörderischer Absicht 25 g Trional auf einmal ein, schlief 60 Stunden tief, wurde komatös und seine Temperatur sank auf 35°. Durch Subkutaninjektion von 0,002 Strychnin kam er wieder zu sich und wurde ganz gesund. Die häufigeren Neben- und Nachwirkungen des Trionals bestehen in Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Eingenommensein des Kopfes, Schwindel, Schlafsucht, Ataxie, schwankendem Gang, Brechreiz, Diarrhöe, Appetitlosigkeit, Magenschmerz, Sehstörungen (Horvath), Ohrensausen (Schäfer, Koppers, Horvath), Hyperästhesie, Cyanose (Beyer). Starke Blutdruckerniedrigung tritt nach Kornfeld fast immer ein. Hämatoporphyrinurie wurde nach Trional zuerst von E. Schultze und von Herting beobachtet. In einem Falle von Berger und in einem von Vogel bekam der Harn zwar eine dunkelrote Burgunderfarbe, enthielt jedoch kein Hämatoporphyrin. Mittels Bleiessig liess sich dieser fragliche Farbstoff ausfällen und aus dem Bleiniederschlag in Krystallen darstellen. Gleichzeitig enthielt der Harn zahlreiche hyaline, granulierte und epitheliale Zylinder. Bei der Obduktion eines Falles fand Ruedy Oedem des Gehirns und der Lungen, starke Füllung der Glomeruli und der Nierengefässe; die Epithelien der gewundenen Kanälchen geschwollen und teilweise abgelöst; im Lumen körniger Detritus. — Von chronischem Trionalismus liegen 11 Fälle vor. Er ist dem Sulfonalismus ähnlich. Mehrere Fälle verliefen letal. Im ganzen genommen ist bei der enormen Verbreitung des Trionals als Schlafmittel der Prozent-

satz von Erkrankungen ein sehr kleiner. Die Therapie ist dieselbe wie bei Sulfonal.

Lit. Baumann & Kast, Z. f. physiol. Ch. Bd. 14, 1889, p. 52. — W. Barth & Th. Rumpel, D. m. W. 1890, Nr. 32. — E. Schultze, Ther. Mh. 1891, Okt. — Mich. Horvath, Ung. Arch. f. Med. 1892, p. 273. — A. Schäfer, B. kl. W. 1892, Nr. 29, p. 724. — A. Böttiger, ebenda Nr. 42. — Raimondi & Mariottini, Virch. Jbt. 1892, I, p. 377. — Sam. Garnier, Le Progrès méd. 1892, dec. — Brie, Neurol. Cbl. 1892, Nr. 24. — Siegfr. Hammerschlag, Trional als Schlafmittel. Diss. Berlin 1893. — H. Koppers, Beitr. z. Wirkungsweise des Trionals. Diss. Würzburg 1893. — Th. Theuer, Unters. über die ther. Verwendbarkeit des Trionals u. Tetronals als Hypnotica. Diss. Würzburg 1893. — O. Collatz, B. kl. W. 1893, p. 966. — Mattison, Med. News 1893, p. 487 (in 3 von 100 Fällen Schwindel u. Gastralgie). — Ant. Randa, Intern. kl. Rundschau 1893, Nr. 10. — Wm. Mabon, Am. Journ. of insanity 1893, april. — Pelanda & Cainer, Riforma med. 1893, mai. — Wm. C. Krauss, New York med. Journ. 1893, april. — Beyer, Arch. f. Psych. u. Nervkr. Bd. 25, H. 2. — E. Schultze, D. m. W. 1894, Nr. 7. — Herting, D. m. W. 1894, Nr 15. — Gg. Roemert, Kl. Beitr. zur Würdigung des Trionals. Diss. Berlin 1894. — Otto Bakofen, Ueber die Wirk. des Trionals. Diss. Freiburg 1894. — De Buck, Flandre médical 1894. — Vanderlinden & De Buck, ebenda. — H. Hildebrandt, Allgem. med. Centralztg. 1894, Nr. 13. — W. Morro, D. m. W. 1894, Nr. 34 u. 46. — C. Schaumann, Ther. Mh. 1894, Aug. — C. Goldmann, Ther. Mh. 1894, Nov. — B. Rohmer, Unters. über die Wirk. des Trionals. Diss. Strassburg 1894. — G. Hecker, Cbl. f. Nervenhk. 1894, p. 401. — K. Rychlinski, Neurol. Cbl. 1895, Nr. 1. — M. Steiner, D. m. W. 1895, Nr 13. — Svetlin, W kl. W. 1895, Nr. 14. — Obersteiner, W. kl. W. 1895, Nr. 14. — C. Berger, M. m. W. 1895, Nr. 40, p. 928. — Goldmann, ebenda Nr. 44. — E. Beyer, D. m. W. 1896, Nr. 1. — Ruhemann, Aerztl. Praktiker 1896, Febr. — Köster, Ther. Mh. 1896, März. — H. Gieseler, Zur Würdigung des Trionals. Diss. Halle 1896. — v. Mering, Ther. Mh. 1896, Nr. 9. — H. Mayser, D. m. W. 1896, Nr. 9. — Rolleston, Lancet 1897, I, 27 march. — Geill, Ther. Mh. 1897, p. 399. — Drews, Die Heilkunde Jg. 2, 1898, Heft 7, p. 426 (zählt 95 Publikationen auf). — Sigm. Kornfeld, W. m. Bl. 1898, Nr. 1—3. — Karl Vogel, B. kl. W. 1899, Nr. 40, p. 875 (der achte Fall von chron. Verg.). — H. Aug. Bampton, Brit. med. Journ. 1899, II, p. 1249. — Rob. Ruedy, Am. Journ. of Insanity 1900, p. 327 (schwere Verg. mit Sektionsbericht). — M. Rosenfeld, B. kl. W. 1901, Nr. 20, p. 547 (schwere Verg.; 51 Arbeiten werden citiert). — Friedr. Binoth, Ueber Sulfonal- u. Trionalverg. Diss. Freiburg 1903 (er kennt 10 Fälle schwerer Verg. durch Trional). — Bull. gén. de thér. 1904, Nr. 4.

3. Das **Tetronal** ist Diäthylsulfondiäthylmethan $(C_2H_5)_2C(SO_2C_2H_5)_2$. Es wirkt stärker als das Trional schlafmachend, ist aber ebenfalls weniger giftig als das Sulfonal. Fast alles über das Trional Gesagte gilt auch vom Tetronal.

Lit. Kast, Schaefer, Garnier, Mabon, Raimondi & Mariottini, Horvath, Theuer, Hertiug, De Buck, Vanderlinden & De Buck siehe oben bei Trional. Baumann siehe das Citat auf S. 956.

4. Von **anderen Disulfonen** fand Kast das Benzylidendiäthylsulfon, Propylidendisulfon, Acetondimethylsulfon, Methylidendiäthylsulfon, Methylendiäthylsulfon und Aethylsulfon zu 2—3 g bei Hunden ganz unwirksam, während Isobutylidendisulfon stundenlange, heftige, tonische und klonische Krämpfe hervorrief und Diäthylketondiäthylsulfon und Aethylmethylketondiäthylsulfon zwar Schlaf, aber auch schwere motorische Störungen, ja völlige Paralyse bedingte. Am nächsten steht dem Sulfonal in der Wirkung das Aethylidendiäthylsulfon $\begin{matrix}H\\CH_3\end{matrix}{>}C{<}\begin{matrix}SO_2C_2H_5\\SO_2C_2H_5\end{matrix}$, welches noch

rascher hypnotisch wirkt, aber die Herzthätigkeit bedeutend schwächt und bei gesunden Menschen Oppressionsgefühl, Palpitation und in einem Falle auch ein juckendes Erythem verursachte. Dass das Aethylendiäthylsulfon wirkungslos ist und im Körper gar nicht zersetzt wird, wurde schon S. 952 erwähnt.

9. Stickstoffhaltige künstliche Schlafmittel.

Da wir hier nur toxikologische Interessen zu vertreten haben, so muss fast alles die Arzneimittellehre Angehende unerwähnt bleiben.

1. Gewisse **organische Säureamide** haben, wie S. 117 und 145 schon besprochen worden ist, (neben anderen) narkotische Wirkungen. Overton äussert sich darüber folgendermassen: „Die Amide der einwertigen Fettsäuren von höherem Molekulargewicht gewinnen nur sehr allmählich eine stärkere narkotische Kraft, dem Umstande gemäss, dass in dieser Reihe der Teilungskoeffizient Oel : Wasser sich nur langsam zu Gunsten des Oels verschiebt. Valeramid $CH_3(CH_2)_3CO.NH_2$ z. B., welches in 9 Teilen Wasser und erst in 130 Teilen Oel löslich ist, bewirkt völlige Narkose erst bei ca. 0,5%." Harras fand bei vergleichenden Versuchen zwischen einer Reihe von Amiden der aliphatischen und der aromatischen Säuren ganz besonders hoch den Teilungskoeffizienten des Valerdiäthylamids $CH_3(CH_2)_3CO.N(C_2H_5)_2$, nämlich 5,796, während der des Valeramids nur 0,313 beträgt. Auf Grund dieses Verhaltens war eine stark narkotische Wirkung dieser Substanz vorauszusagen. Da sich bei Tierversuchen diese in der That ergab, hat Kionka diese Substanz (unter dem Namen **Valyl**) als Sedativum in den Arzneischatz eingefügt.

Lit. Eberh. Nebelthau, Arch. exp. P. Bd. **36**, 1895, p. 451. — H. Meyer, ebenda Bd. **42**, 1899, p. 117. — E. Overton, Studien über die Narkose, Jena 1901, p. 120. — Paul Harrass, Arch. internat. de Pharmacod. **11**, 1903, p. 431. — H. Kionka, ebenda **13**, 1904, p. 215. — Derselbe, Die Anästhetica. In Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrh. Berlin 1903, p. 195.

Vom Acetamid CH_3CONH_2 ausgehend, gelangt man durch Einführung von Alkylen zum Diäthylacetamid $CH(C_2H_5)_2CONH_2$ und bei weiterem Ersatz des letzten H durch Brom zum Bromdiäthylacetamid $CBr(C_2H_5)_2CONH_2$, welches unter dem Namen **Neuronal** von Fuchs in Biebrich und E. Schultze in Bonn auf den Markt gebracht worden ist. Es ist ein weisses Krystallpulver, das bei 60—67° schmilzt, in Wasser 1 : 115, in Aether und Fett aber leicht löslich ist. Es erinnert im Geschmack an Pfefferminze. Bei Schlaflosigkeit wirkt es in Dosen von 0,5—1,0 hypnotisch. Diese Wirkung wird durch seinen Amidcharakter, seine Lipoidlöslichkeit, durch den Gehalt an zwei Aethylgruppen und durch den Bromgehalt (vergl. S. 176) leicht verständlich. Fuchs nimmt an, dass seine Wirkung im Organismus durch die tautomere Formel $CBr(C_2H_5)_2C\begin{smallmatrix} \diagup NH \\ \diagdown OH \end{smallmatrix}$ verständlicher wird, da in derselben ein Hydroxyl vorhanden ist, welches für die narkotische Wirkung in analoger Weise Bedingung sei, wie Baumann dies z. B. für das Morphin hat nachweisen lassen. Auch das Bromdipropylacetamid $CBr(C_3H_7)_2CONH_2$ wirkt schlafmachend, während die Ver-

setzung des Broms vom Alkyl in die Amidgruppe, wie sie im Dipropylacetbromamid vorliegt, entsprechend dem Verlorengehen des Hydroxyls, absolute Unwirksamkeit zur Folge hat. Kumulative Wirkung tritt beim Neuronal bei den genannten Dosen kaum ein. Vergiftungen durch zu hohe Dosen sind möglich, liegen bis jetzt aber noch nicht vor. Die Nebenwirkungen sind von den nach anderen Schlafmitteln auftretenden nicht wesentlich verschieden.

Nachw. Das Neuronal wird dem Organbrei mit heissem Alkohol entzogen und dem filtrierten eingedunsteten Extrakt durch saures Ausschütteln mit Aether entzogen. Für den weiteren Nachweis sind folgende Eigenschaften des Mittels nach Zernik verwertbar. Werden 2 ccm der kaltgesättigten wässerigen Lösung mit einem Tropfen Millonschem Reagens versetzt, so entsteht eine weisse Trübung; später scheidet sich ein flockiger Niederschlag ab, löslich im Ueberschuss des Fällungsmittels und in Säuren. Wie alle Säureamide geht auch Neuronal mit Quecksilberoxyd eine Verbindung ein. Kocht man 0,2 g Neuronal mit 0,1 g gelbem Quecksilberoxyd und 5 ccm Wasser einige Minuten lang und giesst alsdann die noch heisse Flüssigkeit vom Ungelösten ab, so scheidet sich beim Erkalten die neue Verbindung in Form eines weissen Niederschlages aus; auf Zusatz von etwas Jodkaliumlösung entsteht eine hellgelbe, voluminöse Fällung, löslich in überschüssigem Jodkalium; diese wird nach einiger Zeit krystallinisch und färbt sich dabei von der Oberfläche aus allmählich scharlachrot. Beim Erwärmen mit Alkalilauge geht Neuronal rasch in Lösung; die Flüssigkeit nimmt dabei einen eigenartigen, kampferähnlichen Geruch an; gleichzeitig spaltet sich aus dem Neuronal Blausäure ab. Nach dem Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit mit Weinsäure tritt der charakteristische Geruch nach bitteren Mandeln deutlich auf; die Blausäure lässt sich aus der sauren Flüssigkeit abdestillieren und im Destillate mittels der Berlinerblaureaktion nachweisen; ebenso giebt das Destillat auch die Rhodanreaktion und die Isopurpursäurereaktion (Rotfärbung des alkalisch gemachten Destillats beim Erwärmen mit Pikrinsäurelösung). Die Blausäureabspaltung tritt schon mit ganz geringen Mengen Aetzalkali und bereits in der Kälte ein. Nimmt man sie in der Wärme vor und mit einem Ueberschusse von Alkalilauge, so erhält man aus 1 g Neuronal rund 0,1 g Cyanwasserstoff. — Genau gerechnet gehen bei dieser Reaktion $^5/_7$ des gesamten im Neuronal enthaltenen Stickstoffs in Cyanwasserstoff über. Ebenso wie Kali- und Natronlauge wirken auf Neuronal Kalkwasser und Barytwasser. Dagegen erfolgt keine Blausäureabspaltung mit Ammoniak, Magnesiumoxyd und mit Alkalikarbonaten. Auch im Organismus tritt diese theoretisch sehr interessante Reaktion nach den angestellten Versuchen nicht ein. Das Brom im Neuronal wird beim Behandeln mit Alkali gleichfalls abgespalten. Dies erfolgt auch schon beim einfachen Kochen des Neuronals mit Wasser. Silbernitratlösung ruft alsdann eine starke Ausscheidung von AgBr hervor, während es in der kalt gesättigten wässerigen Neuronallösung nur eine opalisierende Trübung erzeugt, herrührend von einer geringen Verunreinigung des Präparates mit Chlorammonium von der Darstellung her.

Lit. G. Fuchs & Ernst Schultze, M. m. W. 1904, Nr. 25. — G. Fuchs, Z. f. angew. Chemie 1904, Nr. 40. — Arth. Sieber, Psych.-neurol. W. 1904, Nr. 10. — Becker, ebenda Nr. 18. — H. Stroux, D. m. W. 1904, Nr. 41. — Rixen, M. m. W. 1904, Nr. 48. — Kurt Schulze, Ther. der Gegenw. 1905, p. 14. — F. Zernik, Apoth.-Ztg. 1904, Nr. 88.

2. Gewisse **Derivate der Karbaminsäure und des Harnstoffes** schliessen sich an das über die Amidsubstanzen Gesagte naturgemäss eng an und besitzen eine hypnotische Wirkung. Harnstoff $CO(NH_2)_2$ und Thioharnstoff (Schwefelharnstoff) $CS(NH_2)_2$ wirken an sich nach Overton nicht im geringsten narkotisch, der Thioharnstoff nach Andreini wenigstens nur ganz schwach narkotisch. Zu dieser Unwirksamkeit stimmt, dass beide in Wasser sehr leicht löslich sind, während ihre Lipoidlöslichkeit und ihr Teilungskoeffizient minimal ist. Methylharnstoff $CO{<}^{NH_2}_{NH.CH_3}$ und Methylthioharnstoff $CS{<}^{NH_2}_{NH.CH_3}$ sind schon

etwas weniger löslich in Wasser und etwas löslicher in Aether und in Fetten; aber der Teilungskoeffizient ist noch viel zu klein, als dass sie narkotisch wirken könnten; wohl aber gilt dies vom Phenylharnstoff $CO<^{NH_2}_{NH.C_6H_5}$ und vom Phenylthioharnstoff $CS<^{NH_2}_{NH.C_6H_5}$ nach Overton. Eine Reihe hierher gehöriger Derivate wurden von H. Meyer und seinem Schüler Döllken untersucht. Letzterer fand, dass die Substanzen mit ganz symmetrischer Anordnung der Gruppen im Molekül, wie Harnstoff, Thioharnstoff und Dialkylderivate mit gleichen Alkylen durchweg nur schwach oder gar nicht wirken. Wird dagegen nur in einer NH_2-Gruppe ein Ersatz vorgenommen oder in jedem der beiden NH_2-Gruppen ein verschiedenes Radikal eingeführt, so treten Wirkungen auf, aber sie sind nur bei einigen narkotisch, bei anderen krampferzeugend und bei noch anderen ist beides nebeneinander vorhanden. Man muss also für jede einzelne Substanz die Wirkung empirisch feststellen und kann sie nicht ohne weiteres voraussagen. Praktische Bedeutung haben alle genannten Stoffe nicht, während sich dies von einigen Derivaten der S. 223 schon berührten Karbaminsäure eher behaupten lässt. Die Ester dieser Säure heissen Urethane. Von diesen ist der Karbaminsäureäthylester $CO<^{NH_2}_{O.C_2H_5}$ als **Urethan** im engeren Sinne seinerzeit von Schmiedeberg als Schlafmittel eingeführt worden. Seine Wirkung ist aber eine schwache, so dass Dosen von mindestens 3 g meist erforderlich sind. Ferner tritt rasch Gewöhnung ein. Er wird im Organismus in Harnstoff umgewandelt. Ernste Vergiftungen hat er nie veranlasst, sondern nur Uebelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Harndrang. Sehr rasch tritt Gewöhnung ein. Der schwachen Wirkung wegen ging man bald zu einem Derivat über, welches noch einen anderen narkotischen Komplex enthält, nämlich zum Methylpropylkarbinolurethan $CO<^{NH_2}_{O.CH(CH_3.C_3H_7)}$, welches unter dem Namen **Hedonal** in den Handel kommt und einen angenehmen (daher der Name) Schlaf hervorrufen soll. Derselbe tritt auf eine Dose von 2 g in einer halben Stunde ein und dauert 7 Stunden. Nach dem Erwachen soll der Kopf frei sein. Das Mittel wird im Organismus in Kohlensäure, Wasser und Harnstoff umgewandelt. In einem von Lederer beschriebenen Falle traten jedoch bei einem 25-jährigen Manne, welcher 8 g eingenommen und den grössten Teil davon wieder erbrochen hatte, Aufregungserscheinungen, Schüttelkrämpfe und Zähneknirschen ein. An Hunden hat Schmiedeberg nach grösseren Dosen ganz analoge Vergiftungserscheinungen auftreten sehen. Im Harn des Patienten trat vorübergehend Eiweiss auf.

Lit. Schmiedeberg, Arch. exp. P. Bd. **20**, 1886, p. 206. Vgl. ebenda Bd. **21**, p. 369 (Wirk. des Urethans auf Magenbewegung); Bd. **26**, p. 435 (Wirk. beim Fieberstich); Bd. **34**, p. 145 (Wirk. aufs Herz). — Otto & König, Cbl. f. Nervenhk. 1886, Nr. 10. — Binet, Revue méd. de la Suisse rom. 1893, sept.-oct. — Lange, Ueber einige Derivate des Harnstoffs. Diss. Rostock 1894. — A. Döllken, Arch. exp. P. Bd. **38**, 1897, p. 321. — Andreini, Virch. Jbt. 1899, I, p. 409. — Lusini & Cabibbe, ebenda (Wirk. des Harnstoffs u. Methylharnstoffs aufs Herz, Atmung etc.). — Dreser, Ber. über die Münchener Naturforschervers. 1899 (Hedonal). — Schuster, D. m. W. 1900, Nr. 23. — Eulenburg, ebenda. — Sander, Ther. Mh. 1900, Nr. 7. — O. Lenz, W. kl. Rundschau 1900, Nr. 35. —

Nawratzki & Arndt, Ther. Mh. 1900, Nr. 7. — Lederer, Wiener klin.-ther. W. 1904, Nr. 16 (sämtliche Publikationen auf Hedonal bezüglich).

Die Diäthylmalonsäure $(C_2H_5)_2C(COOH)_2$ ist trotz ihres Alkylgehaltes wie die S. 85 besprochene Malonsäure $CH_2(COOH)_2$ in Form ihrer Salze gänzlich ungiftig. Auch das Diäthylmalonamid $(C_2H_5)_2C(CONH_2)_2$ fanden E. Fischer & v. Mering, trotzdem es ein Amid ist, am Hunde wirkungslos. Der Malonylharnstoff $H_2C{<}^{CO.NH}_{CO.NH}{>}CO$, welcher auch als Barbitursäure bezeichnet wird, ist natürlich wirkungslos. Nach den oben wiedergegebenen Anschauungen von Döllken hätte man erwarten sollen, dass auch der Diäthylmalonylharnstoff ${}^{C_2H_5}_{C_2H_5}{>}C{<}^{CO.NH}_{CO.NH}{>}CO$, der auch als Diäthylbarbitursäure bezeichnet werden kann, unwirksam sein werde, da hier ein symmetrisch gebautes Harnstoffderivat vorliegt. Diese Vermutung erwies sich nicht als richtig; die in Rede stehende Substanz erwies sich vielmehr bei eingehender Prüfung durch E. Fischer & v. Mering als ausgezeichnetes Schlafmittel. Als solches kommt sie unter dem Namen **Veronal** in den Handel. Der Diäthylacetylharnstoff $(C_2H_5)_2CHCO(NHCONH_2)$ ist ebenfalls ein Hypnoticum und zwar von ungefähr gleicher Stärke wie das Sulfonal. Der Dipropylmalonylharnstoff ${}^{C_3H_7}_{C_3H_7}{>}C{<}^{CO.NH}_{CO.NH}{>}CO$, welcher auch als Dipropylbarbitursäure bezeichnet werden kann, und welcher jetzt unter dem Namen **Proponal** in den Handel kommt, wirkt ebenfalls schlafmachend und ist von E. Fischer & v. Mering in Dosen von 0,15—05 g zu therapeutischen Zwecken empfohlen worden. Das Veronal steht gerade zwischen den beiden vorhin genannten Harnstoffen und übertrifft an Stärke der schlafmachenden Wirkung das Trional und alle anderen Ersatzmittel des Chloralhydrates, während eine schmerzstillende Wirkung ihm überhaupt nicht zukommt. Es bildet schöne farblose Krystalle, welche bei 191° schmelzen, schwach bitter schmecken und sich in 145 Teilen Wasser bei 20° lösen. Die übliche Dosis ist 0,5—1,0 g. Bei Hunden beträgt die letale Dose 1 g pro kg Tier, woraus man aber nicht etwa schliessen darf, dass der Mensch über 60 g einnehmen müsste, um sich umzubringen. Das Mittel erscheint zu 70% unverändert im Harn wieder. Auf das Blut wirkt es nicht zersetzend und auf das Herz in den genannten Dosen meist nicht schwächend; nur Senator sah in einem Falle nach zwei Dosen von je 1,0, im Laufe eines Abends gereicht, bei einer Dame bedenkliche Herzschwäche auftreten, die er bestimmt auf das Veronal beziehen zu müssen meint. Kumulative Wirkung ist vereinzelt beobachtet. Die Neigung zu Schweissen wird wie bei den Sulfonen vermindert. Was die Schattenseiten des Mittels anlangt, so sind wie nach so vielen anderen Mitteln juckende Hautausschläge einigemal beobachtet worden. Weiter wurden von einigen Autoren (Rosenfeld, Offer, C. Mendel, Würth, Luther, Berent, W. Fischer), allerdings nur in vereinzelten Fällen gewisse Nachwirkungen beschrieben, die in Kopfschmerz, Schwindelgefühl, bisweilen Uebelkeit und Erbrechen bestanden. Jolly und Oppenheim sahen in einzelnen Fällen schon nach 0,5 g am anderen Morgen einen rauschähnlichen Zustand und leichte Benommenheit. Spielmeyer,

welcher Aehnliches beobachtete, spricht von einer Idiosynkrasie resp. Intoleranz gewisser Personen gegen das Veronal, welche die Sicherheit der Dosierung beeinträchtigt. Es lasse sich bei diesen Individuen die Grenze schwer feststellen, wo das Mittel gut wirksam sei, ohne Nebenerscheinungen hervorzurufen. Trotz dieser unangenehmen Erscheinungen wird das Veronal von allen genannten Autoren empfohlen und als ein fast unschädliches Hypnoticum bezeichnet. Toxische Wirkungen in Bezug auf Atmung und Herzthätigkeit wurden nicht beobachtet. Wiener, Lotsch, Verhoogen heben hervor, dass auch bei schweren unkompensierten Herzfehlern das Veronal gut vertragen wird, ohne eine Schädigung auf das krankhaft veränderte Gefässsystem auszuüben. Die Blutdruckmessungen Wieners mit Gärtners Tonometer ergaben nach dem Erwachen niemals grössere Blutdruckdifferenzen, zumeist nur minimale Blutdrucksverminderung. Bezüglich der Gewöhnung bezw. Abstumpfung gegen das Mittel sind die Ansichten geteilt. Während Lilienfeld, Rosenfeld, Poly, Mendel keine Abschwächung der Wirkung konstatieren, wird insbesondere von Jolly, Oppenheim, Berent, Thomsen, Spielmeyer, Luther darauf hingewiesen, dass eine Angewöhnung eintrete, die es notwendig mache, die Dosis zu steigern. Doch schreitet, wie Spielmeyer bemerkt, die Abschwächung der Veronalwirkung nicht rascher fort als bei den anderen gebräuchlichen Schlafmitteln. Die von allen Seiten behauptete Ungefährlichkeit dieses Mittels wird durch zwei Beobachtungen in jüngster Zeit etwas erschüttert. Gerhartz berichtete als erster über einen Fall von Veronalvergiftung. Eine 31jährige an starker Gemütsdepression leidende Frau erhielt wegen Schlaflosigkeit und Unruhe 5 Dosen Veronal zu je 1 g verordnet. Sie erhielt abends ein ganzes Pulver und schlief ausgezeichnet bis zum Morgen. Die folgende Nacht war trotz 1 g Veronal ohne befriedigende Ruhe; das Befinden der Patientin morgens sehr schlecht, so dass sie aus Verzweiflung gegen 10 Uhr vormittags den ganzen Rest des Mittels, 3 g, zu sich nahm. Eine Stunde später tiefer Schlaf, aber bald Jaktationen, kalte Extremitäten, schwacher, aussetzender Puls. Trotz Kampferöl Puls bald wieder elend; vermehrte Jaktationen, Aufbäumen, Zurücktaumeln, Pupillen reaktionslos; Atem fad übelriechend, aber ruhig. Eine zweite Injektion von Ol. camphorat. und nachher von Aether brachten langsam Besserung. Richtiges Erwachen erst nach mehreren Tagen. Eine Patientin von Clarke bekam, nachdem sie binnen wenigen Tagen 7,5 Veronal eingenommen hatte, Muskelschmerzen, ein fieberhaftes Exanthem, delirierte und wurde zeitweise sogar komatös. Ein Mensch, der in selbstmörderischer Absicht 9 g genommen hatte, wurde, wie Held berichtet, für 2 Tage komatös, bekam Nackensteifigkeit und tetaniforme Zuckungen, sowie einen pemphigusartigen Ausschlag an den Händen. Der Puls wurde nicht verlangsamt, sondern auf 108 beschleunigt; der Urin blieb eiweissfrei. Ein junges Mädchen, welches 10 g Veronal und 6 g Trional genommen hatte, lag, wie Friedländer berichtet, 2 Tage im Koma; erst am dritten gelang es, sie zu erwecken. Nach 8 Tagen war sie wieder ganz gesund. In Holzminden starb ein Mann, welchem irrtümlich 10 g Veronal gereicht worden waren, und das Gericht erklärte, dass 10 g dieses Mittels eine tödliche Dose sei. Ich würde sie auf 20 g ansetzen. Auch chronischer Veronalismus kann vorkommen. Lauden-

heimer sah solchen bei einem Morphinisten, welcher 2 Monate lang täglich 4 g Veronal eingenommen hatte, zu stande kommen. Die Symptome bestanden in einem rauschähnlichen Zustande mit motorischer Schwäche und Oligurie. Der Fall ist, da der Patient Morphinist war, nicht ganz beweisend.

Nachw. Aus Organbrei wird das Veronal mit heissem Alkohol ausgezogen und dem Verdunstungsrückstand durch Schütteln mit Aether entzogen. Dem eingeengten Harn kann man es direkt mit Aether entziehen. Fischer & v. Mering gewannen aus dem Harn 70% wieder. Um der störenden Emulsionsbildung im Harn vorzubeugen, fällten Molle & Kleist den Harn mit Bleiacetat aus, entbleiten das Filtrat mit H_2S, verjagten letzteren, entfärbten mit Tierkohle, engten ein, sättigten mit Kochsalz und schüttelten erst dann mit Aether aus. Die wässerige Lösung des Veronals giebt mit vielen Merkurisalzlösungen, aber nicht mit Sublimat, weisse Niederschläge. Molle & Kleist säuern mit HNO_3 an und setzen dann tropfenweise Millons Reagens zu. Der gallertige Niederschlag ist im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich.

Lit. Em. Fischer & J. v. Mering, Ther. der Gegenw. 1903, H. 3. — M. Rosenfeld, ebenda H. 4. — Lilienfeld, B. kl. W. 1903, Nr. 21. — Schüle, Ther. Mh. 1903, H. 5. — Berent, ebenda H. 6. — W. Fischer, ebenda H. 8. — Würth, Psych.-neurol. W. 1903, Nr. 9. — Luther, ebenda Nr. 28. — Matthey, Neurol. Cbl. 1903, Nr. 19. — K. Mendel & Cron, D. m. W. 1903, Nr. 34. — Weber, ebenda Nr. 40. — Wiener, W. m. Presse 1903, Nr. 24. — Raschkow, W. kl. Rundschau 1903, Nr. 41. — Trautmann, Ther. der Gegenw. 1903, H. 10 (Einfluss auf Stickstoffausscheidung). — Gerhartz, B. kl. W. 1903, Nr. 40, p. 928. — D. E. Jacobson, Hosp. Tid. 1903, p. 627 (Morbillenausschlag). — Laudenheimer, Ther. der Gegenw. 1904, p. 47. — Hellm. Ulrici, Ther. Mh. 1904, p. 614 (schweisswidrige Wirk.). — H. Euler, ebenda Sept. — H. v. Kaan, ebenda Sept. — Pisarski, ebenda Okt. — Pfeiffer, D. m. W. 1904, p. 740 u. p. 1892. — Gr. Steiner, Psych.-neur. W. 1904, Nr. 51. — Senator, D. m. W. 1904, Nr. 31, p. 1137. — P. Chr. Johnson, Tidsskr. f. norske Laegefor. 1904, p. 739 (Urticaria). — Fenger-Just, Virch. Jbt. 1904, I, p. 769 (Masernausschlag). — E. Fischer & J. v. Mering, Ther. der Gegenw. 1904, p. 145. — P. Kleist, ebenda p. 354. — B. Molle & Kleist, Arch. der Pharmazie Bd. 242, 1904, p. 401. — Wilh. Köhler, Ueber Veronal am Krankenbette. Diss. Halle 1904 (es wirkt schweisswidrig, aber harnvermehrend). — G. Clarke, Lancet 1904, I, p. 223. — P. T. Hald, Cbl. f. Nervenkh. u. Psych. 1904, Juni. — J. Spann, Wchschr. f. Tierhk. 1904, Nr. 31 u. 32 (Tierversuche). — Kress, Ther. Mh. 1905, p. 36 (kumulative Wirk. bei 3 Personen). — Pégurier, Bull. des sc. pharmacol. 1905, p. 287 (Nachweis). — E. Harnack, M. m. W. 1905, Nr. 47 (die Holzmindener Vergiftung). — Em. Fischer & v. Mering, Med. Klinik 1905, Nr. 52, p. 1327.

10. Opium und Morphium.

Historisches. Jahrtausende hindurch hat man das Opium, d. h. den durch Einschnitte in die unreifen Samenkapseln verschiedener Unterarten des Schlafmohn, Papaver somniferum (Papaveraceae) gewonnenen, an der Luft eingetrockneten Saft als schlafmachendes und schmerzstillendes Mittel verwendet. Der ungeheure Fortschritt der Isolierung des schlafmachenden Prinzipes, des Morphiums, ist das Verdienst des Apothekers Friedr. Wilh. Adam Sertürner in Hameln. Diese Isolierung gab den Anstoss zur Entdeckung der Alkaloide überhaupt und ist daher die wichtigste Entdeckung auf dem Gebiete der Arzneimittellehre und Giftlehre überhaupt. Am 20. März 1905 fand die Centenarfeier dieser Entdeckung in Hameln statt. Für die Toxikologie des Morphins ist weiter die Erfindung der Pravazschen Spritze durch Charles Gabriel Pravaz (1791—1853) und die Einführung

des Gebrauchs derselben zur Subkutaninjektion des Morphins durch Alexander Wood (1853) in Edinburgh von grosser Bedeutung geworden. — Die wichtigste Bezugsquelle für Opium ist seit alters Kleinasien. Ueber die Beziehungen Indiens und Chinas zum Opium wird weiter unten die Rede sein. Bei uns in Deutschland hat man namentlich in Württemberg vor 35 Jahren ebenfalls zeitweise sich auf den Anbau von Mohn zum Zweck der Opiumgewinnung gelegt (v. Jobst) und ein ebenso gutes Opium gewonnen, als wir es im Handel aus Kleinasien beziehen; aber die Herstellungskosten sind bei uns jetzt so hoch, dass es sich nicht mehr lohnt, inländisches Opium zu gewinnen. In Frankreich liegen die Verhältnisse ähnlich. Was die chemische Zusammensetzung des Opiums anlangt, so hat sich bei uns in Europa und namentlich in Deutschland das Interesse der Chemiker seit 2 Jahrzehnten namentlich auf die Erforschung der Konstitution der Opiumbasen konzentriert und zur Synthese derselben bereits recht wichtige Bausteine beigebracht. Einige der künstlich hergestellten Derivate haben auch bereits arzneiliche Anwendung gefunden.

Chemisches. Das Opium kommt in käseförmigen schwärzlichen Broten oder Kuchen von 300—700 g in den Handel, welche eigenartig riechen; die riechende Substanz ist jedoch unbekannt. Abgesehen von groben Verunreinigungen, von Kautschuk, Gummi, Harzen etc. besteht das Opium aus einem Gemische von etwa 20 Alkaloiden, welche an Mekonsäure, Milchsäure und Schwefelsäure gebunden sind. Die Hauptalkaloide des Opiums sind Morphin (im Durchschnitt 10,0%, manchmal aber bis 23%), Narkotin (im Durchschnitt 6%), Papaverin (1%), Kodein (0,3%), Narcein (0,2%), Thebain (0,15%). Alle übrigen sind in geringeren Mengen vorhanden. Ordnet man sämtliche dem Kohlenstoffgehalt nach, so ergiebt sich folgende Reihe:

Hydrocotarnin . . .	$C_{12}H_{15}NO_3$	Papaverin	$C_{21}H_{21}NO_4$
Morphin	$C_{17}H_{19}NO_3$	Rhöadin	$C_{21}H_{21}NO_6$
Kodein	$C_{18}H_{21}NO_3$	Cryptopin	$C_{21}H_{23}NO_5$
Thebain	$C_{19}H_{21}NO_3$	Narkotin	$C_{22}H_{23}NO_7$
Codamin	$C_{20}H_{25}NO_4$	Gnoskopin	$C_{22}H_{23}NO_7$
Laudanin	$C_{20}H_{25}NO_4$	Oxynarkotin . . .	$C_{22}H_{23}NO_8$
Laudanidin	$C_{20}H_{25}NO_4$	Lanthopin	$C_{23}H_{25}NO_4$
Protopin	$C_{20}H_{19}NO_5$	Narcein	$C_{23}H_{27}NO_8$
Laudanosin	$C_{21}H_{27}NO_4$	Xanthalin	$C_{37}H_{36}N_2O_9$
Mekonidin	$C_{21}H_{23}NO_4$	Tritopin	$C_{42}H_{54}N_2O_7$

Papaverin, Narkotin und Narcein sowie Hydrocotarnin, Oxynarkotin und Gnoskopin sind Isochinolinderivate; Morphin, Kodein und Thebain sowie die künstlichen Stoffe Oxydimorphin, Isomorphin, Dionin, Heroin, Peronin etc. sind Phenanthrenderivate, welche gleichzeitig eine eigenartige zyklische Verkettung enthalten. Ueber das Morphin ist folgendes von allgemeinem Interesse. Nachdem Sertürner von 1805—1817 darüber gearbeitet hatte, war er zu der Erkenntnis gekommen, dass hier eine organische Base vorliegt, welche wie Kali und Natron mit Säuren Salze bildet. Damit war die wesentlichste Eigenschaft aller Alkaloide erkannt. Die Zusammensetzung des Morphins fand Liebig 1831; aber die endgültige

Feststellung der jetzigen Formel $C_{17}H_{19}NO_3$ stammt erst von *Laurent* (1847). Die Studien der letzten Jahre haben das Morphin als Abkömmling eines sechsfach hydrierten [3, 4 und 5, 6]-*Trioxyphenanthrens* dargethan, und zwar scheint im Widerspruch mit früheren Angaben der schlafmachende Komplex in diesem Trioxyphenanthren zu stecken (*Vahlen*). Jedes der drei Sauerstoffatome hat chemisch eine andere Bedeutung: 1. Der Sauerstoff in Stellung 4—5 ist sogen. indifferenter Brückensauerstoff; 2. das Hydroxyl in Stellung 3 ist Phenolhydroxyl und ist für die Wirkung unbedingt erforderlich; 3. das Hydroxyl in Stellung 6 ist ein alkoholisches Hydroxyl. Die Hydroxyle ermöglichen Esterbildung. Das *Kodein* ist der natürlich vorkommende Methylester des Morphins, kann aber auch künstlich

$$C_{17}H_{17}NO{<}{}^{OH}_{OH} \qquad\qquad C_{17}H_{17}NO{<}{}^{O.CH_3}_{OH}$$

Morphin — Morphinmethylester, d. h. Kodein

leicht dargestellt werden. Das Handelskodein wird fast ausnahmslos auf künstlichem Wege gewonnen. Das Phenanthren $C_{14}H_{10}$ bildet an sich einen dreifachen Ring. Der Stickstoff des Morphins steht in einem (bisher irrig für oxazinartig gehaltenen) vierten Ringe, der als *Mesomorpholin* bezeichnet wird; der N ist dreifach an Kohlenstoff gebunden; mithin ist das Morphin eine *tertiäre Base*. Von den 17 Kohlenstoffatomen des Morphins gehören 14 dem drei Ringe umfassenden Phenanthrenkern an; die übrigen stehen teils im, teils am vierten Ring, wie folgendes Schema für *Morphin* und *Kodein* zeigt:

```
CH2—O\              /OH
|     >C14H4(H6)<          Morphin
CH2—N/ Phenanthren- \OH
    |      ring
    CH3

CH2—O\              /OH
|     >C14H4(H6)<          Kodein
CH2—N/              \OCH3
    |
    CH3
```

Mit Hilfe dieses Schemas wird auch die Struktur des *Thebains* verständlich:

```
CH2—O\              /O.CH3
|     >C14H4(H4)<          Thebain
CH2—N/              \O.CH3
    |
    CH3
```

Das Thebain hat im Phenanthrenkern 2 H-Atome weniger als das Morphin; *Morphin* und *Kodein* sind von einem *hexahydrierten Phenanthren* abzuleiten, *Thebain* aber von einem *tetrahydrierten*. Das Morphin wird durch Oxydationen sehr leicht zersetzt und wirkungsunfähig gemacht. Darauf beruht seine reduzierende Wirkung auf Gold- und Silbersalze sowie auf rotes Blutlaugensalz und auf Kaliumpermanganat. Bei allen diesen Reaktionen bildet sich eine un-

giftige, in Alkalien lösliche Substanz, die vielleicht spurweise im Opium präformiert ist und als Oxydimorphin, Pseudomorphin, Dihydromorphin etc. bezeichnet wird. Ihre Bildung verläuft nach der Formel

$$2\,C_{17}H_{19}NO_3 + O = H_2O + (C_{17}H_{18}NO_3)_2.$$

Diese Umwandlung hat ärztlich ein grosses Interesse, da sie z. B. bei Verordnung von Morphin in Pillen mit Gummi arabicum durch die Oxydase des Gummis vor sich gehen kann. Vielleicht kann sie auch beim Stehen von Morphinlösungen am Licht in Arzneiflaschen unter Umständen vor sich gehen. Das salzsaure Morphin, Morphinum hydrochloricum $C_{17}H_{19}NO_3 . HCl + 3\,H_2O$, welches in allen Ländern offizinell ist, löst sich in 25 Teilen Wasser; das freie Morphin, dessen Krystalle die Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_3 + H_2O$ haben, löst sich bei 10° C. nur 1 : 10000 in Wasser, in Alkohol 5 : 100, leidlich auch in Isobutylalkohol, aber nicht in kaltem Aether und nicht in Benzol. Zum Ausschütteln eignet sich daher Aether schlecht, während Isobutylalkohol besser brauchbar ist. An der Lipoidlöslichkeit des Morphins ist nach Babel nicht zu zweifeln, obwohl dieselbe kleiner ist als beim Dionin, Kodein und namentlich beim Heroin. Beim Reifen des Mohns verschwindet das Morphin bis auf Spuren; dafür bildet sich in den Samen fettes Oel, das Mohnöl, Oleum Papaveris, welches keine Wirkung hat, während die Fructus Papaveris immaturi natürlich keineswegs frei von Opiumalkaloiden sind. Dasselbe gilt natürlich auch für den daraus dargestellten Sirupus Papaveris s. Diacodii. — Mehrfach ist die Angabe gemacht worden, dass ausser dem Schlafmohn auch einige andere Papaveraceen Morphin enthalten. So will z. B. Dieterich in den Blättern der Klatschrose, Papaver Rhoeas, bis 0,7% Morphin gefunden haben. Dies ist jedoch unrichtig. Auch die Behauptung von Ter Zakariantz & Rusby, dass die Eschscholtzia californica Cham. Morphin enthalte, besteht nach E. Schmidt nicht zu Recht.

a) Akute Vergiftung.

Aet. Als Ursache akuter Vergiftungen durch Morphin und Opium kommt in erster Linie der Selbstmord in Betracht, dann folgen Verwechslungen, unglückliche Zufälle, Medizinalvergiftungen und Mord (kleiner Kinder). Von Präparaten sind Morphinum hydrochloricum, Opium purum (mit 10% M.), Extractum Opii (18% M.), Tinctura Opii simplex s. thebaica (1% M.), Tinctura Opii crocata s. Laudanum liquidum Sydenhami (1% M.), Tinctura Opii benzoica (0,05% M.). Fructus Papaveris immaturi und Sirupus Papaveris zu nennen. Noch heutigen Tages giebt es angesehene Praktiker, welche von der Verschiedenheit der Stärke des Opiums und des Opiumextraktes sowie von der Verschiedenheit der Stärke der benzoehaltigen Tinktur und der beiden anderen nichts wissen. Das Arzneibuch trägt dafür einen Teil der Schuld mit, indem es in sehr unlogischer Weise die Maximaldosen für Opium und Opiumextrakt gleich hoch ansetzt. Ueber die Nebenalkaloide und künstlich hergestellten Derivate des Morphins wird weiter unten gesondert gesprochen werden. Die Applikation des Morphins war meist subkutan, die der Opiumpräparate innerlich. Die gesunde äussere Haut des Menschen

und der Säugetiere lässt aufgepinselte wässerige Lösungen von M. und Opium nicht durch, wohl aber die wunde Haut. Ehe man M.-Injektionen kannte, war es üblich, auf die durch einen Vesikator wund gemachte Haut ein Opiumpflaster zu legen. Dass durch solche Opiumpflaster, welche auf grössere Wunden gelegt wurden, gelegentlich ernste Vergiftungen vorgekommen sind, ist leicht verständlich. In einem von Sticker beobachteten Falle trat nach einem Klystier, dem irrtümlich 5,0 g Opiumtinktur (statt 5 Tropfen) zugesetzt worden waren, bei einer Hysterischen der Tod ein. Da die als „Schlafthee" verwandte Abkochung der Fructus Papaveris immaturi und der daraus hergestellte, als „Schlafsaft" verwandte Sirup einen sehr geringen Alkaloidgehalt haben, kommen Vergiftungen durch dieselben nur bei Kindern, hier aber öfter, als man meint, vor. Es ist nicht unmöglich, dass dabei ausser Morphin auch das in diesen Präparaten nach Dragendorff relativ reichlich enthaltene Narkotin mitwirkt. Auf Erwachsene ist es allerdings ohne narkotische Wirkung und ist daher neuerdings auch wohl als Anarkotin bezeichnet worden; dagegen schädigt es das Herz.

Stat. Wie Köhl vor kurzem mitgeteilt hat, beträgt nach seiner Ueberzeugung allein in den Apotheken Bayerns der Verbrauch von Fruct. Papav. imm. viele hundert Zentner pro Jahr. Wie gross die mit Umgehung der Apotheken vom Publikum beschaffte Menge desselben Präparates sei, lasse sich gar nicht sagen. Sicher sei nur, dass dieser Unfug bereits vielen Kindern in Bayern das Leben gekostet hat. Es wäre von grossem Interesse, festzustellen, ob in den übrigen deutschen Staaten die Verhältnisse ebenso liegen. Die neue Ausgabe des Casper-Limanschen Handbuches (1905) weiss nichts davon. Dass in Oesterreich die genannte Form der Vergiftung auch vorkommt, schliesse ich daraus, dass Kratter (1904) von ab und zu sich ergebenden Vergiftungen von Kindern durch die genannten Präparate redet. — Was Erwachsene und Kinder zusammengenommen anlangt, so sind nach Kratter akute Opium- und Morphiumvergiftungen die häufigsten unter den Vergiftungen durch vegetabilische Gifte. Dies gilt vor allem von England. Wie ich in der ersten Auflage dieses Buches mitgeteilt habe, kamen damals dort von 527 binnen 2 Jahren amtlich gemeldeten letalen Vergiftungen 37% allein auf Opium. Dass seitdem die Verhältnisse dort nicht besser geworden sind, geht daraus hervor, dass der letzte mir zugängige amtliche Bericht, nämlich der 1904 veröffentlichte, für das letzte Berichtsjahr 70 zufällige Vergiftungen und 56 Selbstmorde durch Opiumpräparate aufführt. In Deutschland und Oesterreich kommt jetzt zu Selbstmordzwecken das Morphium viel häufiger als das Opium und seine Präparate in Betracht. Von in der Apotheke vorkommenden Arzneiverwechslungen und dadurch entstandenen Vergiftungen hat die Abgabe von Morphium in Pulvern statt Kalomel früher Bedeutung gehabt, ist aber seit Einführung des Morphiumschränkchens verschwunden. Durch Verwechslung von Extractum Ipecacuanhae mit Extractum Opii büssten, wie Schlagdenhauffen & Garnier 1901 berichteten, gleich 4 Säuglinge auf einmal ihr Leben ein. Darreichung von Opiumtinktur an kleine Kinder mit Husten, Krämpfen oder Durchfall hat in allen Län-

dern schon oft schwere Vergiftung, ja den Tod zur Folge gehabt. Von 377 tödlichen Opiumvergiftungen von Kindern, die ich zusammengestellt fand, kommen 170 auf Kinder unter 1 Jahr und 203 auf Kinder unter 5 Jahren. Sobald die Kinder das fünfte Jahr überschritten haben, scheint die Empfindlichkeit gegen unser Gift etwas abzunehmen. Kindern unter 6 Monaten Opium oder M. zu reichen, sollte ganz verboten werden.

Dos. let. Das Arzneibuch schreibt bei uns für Morph. hydrochl. 0,03, für Opium und, wie ich schon oben bemerkte, unbegreiflicherweise auch für Extr. Opii 0,15 und für die beiden Tinkturen 1,5 als maximale innerliche Einzelgaben vor. Die übrigen oben genannten Präparate haben überhaupt keine Maximaldose. Es wäre besser, wenn die Morphindose für subkutane Einspritzung extra erwähnt und auf 0,02 angesetzt würde. Dass für die beiden starken Opiumtinkturen die Ansichten in verschiedenen Ländern auseinander gehen, dafür diene zum Beweis, dass bei uns die Maximaldose 1,5, in Russland aber bei gleicher Stärke der Präparate nur 0,6 ist. Ich habe meinen Schülern immer empfohlen, sich an die russische Dose zu halten. Alles Gesagte gilt übrigens nur für Erwachsene, während Kinder, wie ich schon oben betonte, wesentlich empfindlicher sind. So sah z. B. Taylor einen 4 Wochen alten Säugling an weniger als 1 mg Opium sterben, Burgl einen 2 Monate alten an 5 mg Morphin, Edlefsen einen 7 Monate alten an 0,07 g Opium. Dass dank Kunsthilfe mehrfach grössere Dosen ertragen wurden, beweist gegen meine Behauptung von der enormen Empfindlichkeit der Kinder für Opium und Morphium nichts. Abgesehen von einem Falle Auerbachs, wo schon 0,06 Morphin einen Erwachsenen getötet haben soll, gilt 0,2 g Morphin als kleinste und 0,4 g Morphin als durchschnittliche letale Dose für Erwachsene. Ganz fabelhaft sind auf der anderen Seite die Dosen, welche von Morphiophagen und Opiophagen ertragen werden. Wir werden darüber aber erst unten zu reden haben. Hier sei nur bemerkt, dass auch von nicht an unsere Mittel Gewöhnten bei richtiger Kunsthilfe gelegentlich sehr grosse Dosen überstanden wurden; so z. B. in einem von Gordon berichteten Falle von einer Frau 37,5 g Opium innerlich. Von Rauchopium wurden in einem Falle 45 g überstanden.

Die **Resorption** des Opiums und Morphins geschieht ebenso von der Schleimhaut des Magens, als der des Mastdarms oder der Luftwege, als von offenen Wunden aus; Vergiftungen letzterer Art durch opiumhaltige Umschläge waren früher keine Seltenheiten; unter die Haut gespritzt, wirkt Morphin stärker und schneller als vom Magen aus, da es sehr rasch und vollständig aufgesaugt wird, falls ein lösliches Salz eingespritzt worden war.

Verhalten im Organismus. Aus dem Blute verschwindet das Morphin nach meinem Schüler Marquis sehr rasch, indem es an gewisse Organe, von denen beim chemischen Nachweis die Rede sein wird, gebunden wird. Marquis nennt diese Portion gepaartes Morphin. Genau genommen ist dieser Ausdruck zweideutig, da er sowohl das nur in den Zellen einzelner Organe verankerte als das mit Glukuronsäure wirklich gepaarte Morphin umfasst.

Letztere Portion ist übrigens verschwindend klein. Unter den das M. verankernden Organen befindet sich auch das Gehirn, ohne dass jedoch dieses Organ die Prädilektionsstelle bildet. Ueber das weitere Schicksal des Morphins gehen die Ansichten auseinander. Dass Oxydasen der Pflanzen es leicht in eine relativ unwirksame Substanz (Oxydimorphin) umwandeln, ist leicht darzuthun (Bougault); mit rein dargestellten animalischen Oxydasen liegen noch keine einwandfreien Versuche vor. Während Marquis wenigstens einen Teil des Morphins sich (wahrscheinlich durch animalische Oxydasen) umwandeln lässt, und während Cloetta einen Teil durch die Zellen des Gehirns und anderer Organe zerstört werden lässt, tritt Faust nur bei an das Gift gewöhnten Tieren und Menschen für Umwandlung bezw. Zerstörung ein, während er bei nicht immunisierten eine quantitative unveränderte Ausscheidung durch den Kot behauptet, die ich jedoch nicht bestätigen konnte.

Ausscheidung. Der den Geruch des Opiums bedingende flüchtige Körper geht in die verschiedenen Sekrete (Milch) über; seine Ausscheidung aus dem Körper scheint besonders durch den Harn zu erfolgen, doch auch Atem und Schweiss zeigen oft den Geruch nach Opium. Wohin das Morphin im Organismus geht, war bis 1883 unbekannt; im Harn erscheint es bei medizinalen Dosen nur in minimalen Mengen wieder, da ein nicht unbeträchtlicher Teil durch die Drüsen des Magendarmkanals bei Hunden und Menschen bald wieder ausgeschieden wird, selbst wenn die Applikation subkutan stattgefunden hatte (Leineweber, Alt). Für Kodein scheinen die Verhältnisse anders zu liegen. Ob die übrigen Alkaloide des Opiums ebenfalls mit dem Morphin ausgeschieden werden, ist noch nicht untersucht, aber unwahrscheinlich. Ein minimaler Teil des Morphins geht aus dem Opium mit der riechenden Substanz in die Milch über und bedingt Morphiumsucht des Säuglings. An der Kuh konnte van Itallie allerdings keinen Uebergang von eingespritztem Morphin in die Milch darthun. Im Speichel ist das Mittel leicht nachzuweisen. Im Harn nicht hungernder Hunde und Kaninchen tritt nach Morphineinspritzung Glukose auf (Luzzatto). Adler fand im Harn eines Menschen mit akuter Morphiumverg. 7,5% Zucker. Daneben kann eine Morphinglukuronsäure vorhanden sein (Ashdown, Paul Mayer). Bei der Ausscheidung in den Magen des Menschen wird gleichzeitig die Magensaftsekretion gesteigert (Riegel).

Wirk. Um vielen Missverständnissen, welche aus Tierversuchen schon entstanden sind und noch entstehen können, vorzubeugen, sei zunächst bemerkt, dass verschiedene Tierklassen und unter den Säugetieren die verschiedenen Tierarten sich recht verschieden verhalten, und dass zur Erklärung der Wirkung des M. auf den Menschen die Berücksichtigung der Wirkung auf recht verschiedene Tiere notwendig ist. Wirbellose zeigen die typischen M.-Wirkungen überhaupt gar nicht. Die kaltblütigen Wirbeltiere sind für M. recht wenig empfindlich. Um am Frosch Wirkungen zu sehen, muss man ihm mehr einspritzen als einem erwachsenen Menschen. Auch Vögel (Tauben, Hühner) vertragen auffallend grosse Dosen; aber absolut immun sind sie ebensowenig als der Frosch (Zeehuisen). Von den Haussäugetieren

sind nach Guinard die Einhufer (Pferde und Esel) am empfindlichsten für unser Gift. Nach diesem Autor beträgt die mittlere toxische Dose pro kg Körpergewicht beim Pferde 7 mg, beim Esel 9 mg, beim Rind 15 mg, bei der Katze 40 mg, beim Hunde 65 mg, beim Schweine 200 mg, beim Kaninchen 320 mg und bei der Ziege 400 mg M. Eine ausgewachsene Ziege erhielt 19,5 g salzsaures M. subkutan, ohne einzuschlafen. Zu diesen enormen quantitativen Verschiedenheiten kommen auch noch qualitative, indem das Gehirn bei der einen Gruppe primär gereizt, bei der anderen primär gelähmt wird. In einem zweiten Stadium folgt bei der zweiten Gruppe der Tiere eine Reflexerregbarkeitserhöhung des Rückenmarks, wofern nicht etwa schon im ersten Stadium, also in dem der Gehirnlähmung, der Tod eingetreten war. Der Normalmensch verhält sich wie die Tiere der zweiten Gruppe; bei ihm ist die schmerzstillende und einschläfernde Wirkung am allerdeutlichsten ausgesprochen, da sein Gehirn die höchste Entwickelung zeigt und daher gegen lähmende Gifte am empfindlichsten ist. Das Stadium der Gehirnerregung zeigen von den Europäern nur vereinzelte Individuen, während es bei Malayen und einzelnen tief stehenden Menschenrassen häufig vorkommen soll. Das Stadium der Rückenmarkserregung wird bei mit M. vergifteten erwachsenen Menschen deshalb meist nicht beobachtet, weil sie schon vorher an Atemlähmung sterben. Bei Kindern ist Tetanus und Opisthotonus mehrfach beobachtet worden, falls Opium gegeben worden war. Die neben dem M. im Opium enthaltenen Alkaloide wirken sämtlich schneller und stärker erregend auf das Rückenmark, aber schwächer narkotisch. Die Opiumwirkung ist daher der Morphinwirkung ähnlich, aber in therapeutischer Hinsicht nicht mit ihr identisch. — Lokale Reizwirkung besitzen die neutralen Salze des M. bei subkutaner Einspritzung steriler Lösungen nicht. Eine lokale lähmende Wirkung auf die peripheren Enden der sensiblen Nerven, an welche noch jetzt viele Praktiker glauben, existiert nicht. Einpinseln z. B. des schmerzenden Kehlkopfs mit M. ist daher unlogisch. Eine Wirkung auf das Herz besitzen medizinale Gaben nicht. Toxische Gaben verlangsamen den Herzschlag und setzen den Blutdruck herab. Hauptursache beider Erscheinungen ist wohl nur der Wegfall der von der Peripherie kommenden Reize, welche für gewöhnlich den Blutdruck steigern und auf den Herzschlag beschleunigend wirken. Von den Nebenalkaloiden des M. im Opium wirken dagegen einige, wie namentlich das Narkotin, auf das Herz nachweislich lähmend (bei Fröschen tritt periodischer Herzstillstand ein). Die Leukocytose des Blutes gegenüber eingedrungenen Mikroben und sonstigen Schädlichkeiten wird durch M. und Opium verringert und daher die Widerstandskraft gegen Infektionskrankheiten nach Cantacuzène und nach v. Oppel herabgesetzt. Die Wärmeregulation des Körpers wird durch M. sehr stark beeinträchtigt, so dass in kalter Umgebung ein Abfall unter die Norm und in heisser Umgebung Fieber eintritt, wo beim normalen Organismus dies nicht der Fall ist. Injektion pyrogener Substanzen vermag bei Anwesenheit von M. kein Fieber zu erzeugen (Albert & Sticker); auch der Fieberstich ist weniger wirksam als sonst (Gottlieb). Der Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäureproduktion der Tiere sinken im Morphiumschlaf nach

Rumpf beträchtlich. Die Atmung wird bei schwerer Vergiftung langsam, flach und nimmt zuletzt den Cheyne-Stokesschen Typus an. Nach Binz und seinen Schülern Heubach, Vollmer, Levison etc. wirkt Atropin in diesen Stadien anregend und vertiefend auf die Atmung. Ebenso macht es die unerregbar gewordene Grosshirnrinde des Menschen wieder erregbar und beschleunigt die verlangsamte Herzaktion, so dass es als lebensrettendes symptomatisches Antidot in Betracht kommt (Binz, Kobert etc. etc.), trotzdem Lenhartz dies bestreitet. Auch in Bezug auf den Darm, die Blase und die Pupille ist, wie wir sehen werden, die Wirkung des Atropins nicht ohne Nutzen bei der Verg. durch M. Was den Magendarmkanal anlangt, so wurde über die Ausscheidung des M. durch denselben schon oben gesprochen. Hier ist nur die Beeinflussung der Motilität zu besprechen. Sehr zahlreiche Versuche von Pohl an Kaninchen und Hunden lehren, dass vorübergehende motorische Erregung des Magens und Darms durch M., welche sich beim Hunde in Erbrechen und Durchfall ausspricht und bei sensiblen Damen wenigstens zu Brechneigung führt, die Erstwirkung ist. Auf dieses rasch vorübergehende Stadium folgt ein anderes, in welchem die motorische Wirkung des Vagus auf den Darm eine Herabsetzung erfährt. Diese kann, da sie auch nach Durchtrennung der Splanchnici auftritt, nur auf Absinken der Erregbarkeit gewisser in den Darmwandungen gelegener bewegungauslösender Apparate beruhen. So kommt es zu einer langdauernden Bewegungslosigkeit und Unerregbarkeit des Darmes. Dies stimmt zu Versuchen von Salvioli am ausgeschnittenen Darm und von Jacobj am Tier mit im Kochsalzbad eröffneter Bauchhöhle. Nach Nothnagel dagegen wirkt Morphin central erregend auf die Hemmungsfasern des Darmsplanchnicus. Bokai, Pal, Berggrün, Kunkel haben sich dieser Auffassung angeschlossen. Spitzer sucht zwischen beiden zu vermitteln, indem er annimmt, dass das Opium bezw. Morphium hauptsächlich durch Erregung centraler Hemmungen, nebenbei aber auch durch Herabsetzung der eigenen Empfindlichkeit des Darmes Schwächung der Peristaltik erregt. Nach einer neueren Arbeit von Pal erregt das Morphin und die ihm chemisch verwandten Opiumalkaloide primär die motorischen Ganglienapparate der Darmwand und erhöht auf diese Weise den Tonus der glatten Darmmuskulatur. Diese Wirkung ist eine rein periphere und kommt daher auch noch am ausgeschnittenen Darmstück, dessen Nerven durchtrennt sind, zu stande. Nach noch neueren Versuchen von Krylow an Hungerkaninchen bewirkt M. erstens eine Abschwächung der im Darmvagus verlaufenden motorischen Impulse, zweitens eine „lokale Betäubung der Darmganglien", endlich drittens eine teilweise Lähmung des Splanchnicuscentrums. Dies stimmt einigermassen zu der Auffassung von Spitzer. Die durch Erstickung normalerweise auslösbare Steigerung bezw. Anregung der Darmbewegungen wird durch M. und Opium ausgeschaltet. Atropin vermag namentlich die initiale Brechneigung, welche das M. bedingt, zu mindern. Die Resorption z. B. von getrunkenen Jodkaliumlösungen vermag M. nach Baas zu verlangsamen, weil der Uebertritt aus dem Magen in den Darm durch tonische Pyloruskontraktion behindert ist. Auf den Lymphstrom ist M. nach Tschirwinsky ohne Einfluss. Im Stadium der Ausscheidung sehr grosser intravenös

injizierter M.-Dosen in den Darm kann beim Hunde entzündliche Reizung der Schleimhaut des Dickdarms verbunden mit Blutaustritten zu stande kommen. Nach v. Zeissl macht M. den Reflex, welcher in der gefüllten Harnblase normalerweise zur Erschlaffung des Sphinkter führt, unwirksam, so dass die Blase zum Bersten voll werden kann (v. Zeissl & Hanč, Tappeiner & Zeppenfeld). — Die Wirkung auf die Pupille soll bei den Sympt. genauer besprochen werden. Sie beruht bei Katzen auf Reizung, bei Menschen auf Lähmung des Pupillenerweiterungscentrums (vergl. Bd. I, S. 214). Die Pulsverlangsamung beruht auf sogen. Herznarkose.

Sympt. Witkowski, der zuerst eine Analyse der Erscheinungen am Frosch gegeben hat, sagt: „Durch das M. werden nach und nach die verschiedenen Teile des centralen Nervensystems wie nach successiver Abtragung ausgeschaltet, d. h. zuerst das Grosshirn, dann die Vierhügel, dann das Kleinhirn, endlich das verlängerte Mark. Dem entspricht eine Lähmung der Koordination der Willkürbewegung, der Sensibilität, der Hirnreflexe. Reizungserscheinungen von seiten des Gehirns fehlen ganz.“ Von seiten des Rückenmarkes sieht man bei geeigneter Dose auch zunächst Herabgehen der Reflexe, dann aber Steigerung derselben bis zum Ausbruch strychninartiger Streckkrämpfe. Abtragen des Gehirns ändert an diesen Krämpfen nichts; Kurarisierung beseitigt sie sofort. Bei den dem Menschen sich ähnlich verhaltenden Tieren, d. h. bei Hunden und Kaninchen, sieht man nach nicht toxischen Dosen nur ein Stupidwerden, beim Hunde ausserdem noch Kaubewegungen, Speicheln, Nausea, Würgen. Grössere Dosen machen Herabsetzung der Sensibilität, Pulsverlangsamung und Schlaf, der bei Hunden aber nach 1—2 Stunden durch strychninartige Krämpfe unterbrochen wird, unter denen der Tod eintritt. Diese entsprechen dem Stadium der Rückenmarksreizung und fallen bei kleinen Dosen ganz weg. Bei Ziegen und Schweinen ist durch nicht letale Dosen überhaupt keine rechte Wirkung zu erzielen. Bei Rindern, Pferden und namentlich bei Katzen tritt dagegen schon nach nicht letalen Dosen statt der Depression des Grosshirns eine primäre Excitation ein. Beim Pferd sieht man unruhiges Trippeln, Wiehern, Pulsbeschleunigung, Atembeschleunigung. Es ist bei Wettrennen wiederholt vorgekommen, dass heimlich die Pferde durch M. angeregt wurden. Auch der träge Ochs wird durch M. in kleinen Dosen erregt, scharrt, läuft unruhig hin und her, speichelt und hat gesteigerte Pulsfrequenz; nach grösseren Dosen bricht bei ihm Tobsucht aus, die in stärkster Erregung der Hirnrinde ihre Ursache hat. Die verhätschelte Stubenkatze wird nach wenigen Centigrammen M. zum wilden Tiere, welches sich zähnefletschend und schnaubend gegen die geliebte Herrin wendet, Hallucinationen erregter Art hat und deren Pupillen ad maximum erweitert sind. Dutzende von epilepsieartigen Krampfanfällen, bei denen die Kopf- und Mundmuskeln stets mit beteiligt sind, treten auf und führen schliesslich den Tod durch Erschöpfung herbei. Solange diese noch nicht eingetreten ist, ist bei diesen Tierarten der Puls beschleunigt und der Blutdruck erhöht. Beim Menschen kann nach Nationalität, Alter, Geschlecht und Grösse der Dosis die Wirkung auf das Gehirn verschieden ausfallen, was in früheren Jahrhunderten die höchste Verwunderung der

Aerzte hervorgerufen hat. Der bekannte van Swieten zeigte, dass ein und dasselbe Opiumpräparat unter Umständen in grösseren Gaben beruhigt, in kleineren erregt; unter Brown, dem Schöpfer der ersten naturwissenschaftlichen Theorie in der Medizin, konnte der Gegensatz der beobachteten Wirkungen sogar in die Formel ausklingen: „Opium sedat! Opium mehercle minime sedat!“ Bei weitaus den meisten Menschen fehlt aber das Excitationsstadium. Die Erscheinungen der Wirkung treten, falls Opium in grosser Menge genommen wurde, meist erst nach $^1/_2$—1, selten erst nach mehreren Stunden, ein und äussern sich als Schwindel, Schwere des Kopfes, allgemeine Erschlaffung, immer mehr zunehmende, unüberwindliche Schlafsucht, Betäubung, Verlust des Bewusstseins und des Gefühls, Paralyse der Muskeln, äusserste Verlangsamung des kaum fühlbaren Pulses und der Respiration (2—5 in der Minute), Schnarchen, Verengerung der Pupillen. Häufig tritt heftiges Hautjucken mit Ausbruch von Schweiss, ja selbst eines Exanthems auf. Wurde statt Opium Morphin genommen und zwar eingespritzt, so tritt viel schneller Bewusstlosigkeit und Cheyne-Stokessches Atmen ein. Bei Personen mit organischen Herzfehlern bedingen schon medizinale Gaben von Morphin bei subkutaner Einverleibung diese Atmungsform. So trat sie z. B. bei einem Manne mit Aorteninsufficienz schon nach 0,01 g auf und war mit 24-stündiger Verwirrtheit verbunden. Ueber die ungemein grosse Empfindlichkeit kleiner Kinder für M. und Opium wurde schon oben (S. 970) gesprochen. Prinzipiell verschieden gegenüber dem normalen Vergiftungsbilde der Erwachsenen ist, dass bei Kindern Krampferscheinungen häufig sind. Diese Krämpfe machen zuweilen den Eindruck der Hirnrindenreizung, zuweilen aber auch den der Rückenmarksreizung, namentlich falls nicht M., sondern Opium gegeben war. Katzenstein sah bei einem 3wöchentlichen Säugling nach innerlicher Darreichung von 0,007 g M. völlige Lähmung des Gehirns, hochgradige Temperaturerniedrigung, fast völliges Aufhören der Atmung, hochgradige Cyanose und Asphyxie, kein Erbrechen, wohl aber eklamptische Anfälle. Durch Kunsthilfe wurde das Kind gerettet. Tetanus und Opisthotonus beobachtete z. B. Eschle bei einem mit Opium vergifteten 4jährigen Kinde. Die grosse Empfindlichkeit der Kinder und das Reagieren derselben mit Krämpfen ist deshalb besonders auffallend, weil bei Rindern und Katzen gerade die ganz jungen Tiere relativ unempfindlich sind und im Gegensatz zu den ausgewachsenen keine Krampfanfälle bekommen. — Die Absonderung der Speicheldrüsen sowie der bronchialen und trachealen Schleimdrüsen wird durch toxische Dosen meist gesteigert. Da das M. durch die Speicheldrüsen ausgeschieden wird, ist die vermehrte Thätigkeit dieser Drüsen leicht verständlich. Auch bei Tieren ist Speichelfluss eine häufige Erscheinung. Es ist möglich, dass auch die Schleimdrüsen sich an der Ausscheidung des Giftes beteiligen. Das oft schon lange vor dem Tode auftretende Trachealrasseln hängt zum Teil von der vermehrten Schleimabsonderung der Luftwege ab. Häufig genug mag ja auch Speichel aspiriert werden. — Recht auseinandergehend sind die Ansichten über die bei durch M. oder Opium vergifteten Menschen nie fehlende beträchtliche Pupillenverengerung. Nach Kunkel ist der Schlaf mit reflektorischer Dauerkontraktion gewisser Sphinkteren verbunden, zu denen er ausser dem

Sphinkter der Harnblase und des Mastdarms auch den der Iris rechnet. Da das M. das kräftigste Schlafmittel sei, rufe es auch den stärksten Tonus dieser Sphinkteren hervor. Nach dieser Anschauung handelt es sich also um eine reflektorische Reizungsmiose. In Uebereinstimmung damit erklärte sie Lewin schon vor 15 Jahren als durch Reizung der den Sphinkter innervierenden Oculomotoriusfasern bedingt. Während des Sopors gehe sie in Mydriasis über. Ich habe mit Rücksicht darauf, dass bei allen den Tieren, welche vom Morphin erregt werden, keine Verengerung, sondern eine Erweiterung der Pupille besteht, und mit Rücksicht darauf, dass diese Erweiterung durch Sympathicusdurchschneidung sofort in Wegfall kommt, mich schon 1887 dahin ausgesprochen, dass es sich beim Menschen um eine auch von Raehlmann & Witkowski vermutungsweise angenommene Miosis paralytica centralis und bei der Katze um eine Mydriasis spastica centralis handelt, d. h. dass das die Pupillen erweiternde, sich bis in das obere Brustmark erstreckende Centrum ciliospinale inferius von Budge durch M. bei der Katze gereizt, beim Menschen aber gelähmt wird. Die von diesem Centrum ausgehenden Reize gehen durch den Grenzstrang zum Brust- und Halssympathicus, von da aufwärts zum karotischen Geflecht, zum Ganglion ciliare und durch die Nervi ciliares longi zum Musculus dilatator pupillae. Beim Menschen gewinnt nach der Ausschaltung der Dilatationsimpulse durch das M. der Verengerungsapparat das Uebergewicht und macht die Pupille stecknadelkopfeng. Eschle sah bei dem mit Opium vergifteten Kinde entsprechend den starken Reizungserscheinungen des Gehirns und Rückenmarkes die Pupillen stark erweitert. Atropineinträufelung erweitert die stecknadelengen der erwachsenen Vergifteten prompt. Milligrammatische M.-Einträufelungen wirken nach meinen Versuchen weder auf die Pupille der Katze noch auf die des Menschen. Nur einzelne Autoren geben an, dass grössere Dosen beim Menschen lokal verengend wirken; andere bestreiten dies. Es ist auffallend, dass Uhthoff in seiner ausführlichen Arbeit über die Beziehungen der Arzneimittel und Gifte zum Auge nicht ein Wort zur Erklärung der Morphinmiose beibringt. Wir dürfen daraus wohl schliessen, dass neuere experimentelle Arbeiten von seiten der Ophthalmologen über die Wirkung des M. auf die Pupille ihm nicht vorlagen. Nach dem neuesten über die Wirkung der Mittel aufs Auge existierenden Werke von Lewin & Guillery giebt es in der Litteratur eine Reihe von Fällen, wo nach subkutaner bezw. innerlicher Verwendung von M. oder Opium bei erwachsenen Menschen deutliche Pupillenerweiterung auftrat. Nach einem von Guillery an sich selbst gemachten Versuche bewirkte Subkutaninjektion von M. in den ersten 10 Minuten nicht Verengerung, sondern Erweiterung der Pupille. Dies Stadium scheint danach also von vielen Autoren ganz übersehen worden zu sein. Es entspricht der bei der Katze stundenlang bestehenden Mydriasis spastica centralis und geht nach einiger Zeit in Miosis paralytica centralis über. — Nach v. Graefe wird bei einzelnen Patienten durch M. Akkommodationsspasmus hervorgerufen. — Ischurie bei gleichzeitig bestehendem Harndrang ist bei M.-Vergiftung der Männer häufig beobachtet worden. Nach Lutaud und nach Roller soll bei Frauen längere

Darreichung von M. das Eintreten der Menstruation verzögern, ja verhindern. — Die Temperatur der bewusstlos aufgefundenen M.-Selbstmörder ist fast immer subnormal. Viel kleinere Dosen sollen bei einzelnen das M. schlecht vertragenden Personen kurzdauerndes Fieber hervorrufen können; jedoch fehlt es an zuverlässigen Beobachtungen. — Was Sauerstoffaufnahme und Stoffwechsel unter dem Einflusse von M. anlangt, so hat A. Loewy festgestellt, dass unabhängig von Alter und Konstitution die Atemgrösse des unvergifteten Menschen beim Einatmen einer CO_2-reichen Luft wesentlich gesteigert wird, dass dagegen eine solche Steigerung nicht wahrnehmbar ist, wenn ausserdem M., selbst nur in nicht toxischer Dose, gegeben worden ist. Damit ist, was wir ja schon wissen, von neuem bewiesen, dass Morphin die Erregbarkeit des Atemcentrums wesentlich herabsetzt. Entsprechende Dosen z. B. von Amylenhydrat und Chloralformamid hatten diese Wirkung nicht in gleichem Grade. Das Morphin ist also ein stärkeres Gift für das Atemcentrum als viele andere Narkotica. So erklärt es sich, dass man bei der Blutgasanalyse von mit Morphin schwer vergifteten Tieren (Kaninchen) auffallend hohe Zahlen für CO_2 und sehr niedrige für O_2 erhält. Beim Menschen spricht sich dies Stadium in tiefster Cyanose aus. Die Menge der mit der Respirationsluft nach aussen abgegebenen CO_2 sank bei einem Versuche von v. Boeck am Hund beträchtlich. v. Boeck fand weiter, dass grosse Dosen Morphin die Zersetzung der N-haltigen Körperbestandteile direkt wesentlich verringern. Die Zersetzung der N-freien Bestandteile wird dagegen nur indirekt beeinflusst durch Aenderung der Muskelthätigkeit: der Hund zeigte erst verstärkte, dann abgeschwächte Muskelthätigkeit. Diese Verminderung im zweiten Stadium wurde von anderen Autoren bestätigt.

Verl. Bei günstigem Ausgang geht das Koma unter Schwund des Cheyne-Stokesschen Atmens allmählich in ruhigen, oft 24—36stündigen Schlaf über; nach dem Erwachen zeigt sich Kopfweh; oft tritt Erbrechen ein; Verstopfung und Verdauungsstörungen halten lange an. Bei ungünstigem Ausgang dagegen wird das Koma immer tiefer, der Puls wird unmerklich und sehr retardiert, die Atmung rasselnd oder ganz unmerklich, so dass das Fortbestehen des Lebens nur durch die Auskultation des Herzens noch zu erkennen ist. In diesem Stadium tritt der Tod durch Lungenödem ein, meistens in ca. 6—8 Stunden. Bei einzelnen erwachsenen Menschen hat man sub finem Konvulsionen oder wenigstens Spasmen der unteren Extremitäten, welche wohl durch das jetzt eingetretene Stadium der Rückenmarksreizung bedingt sind, beobachtet. — In seltenen Fällen trat nach Rückkehr des Bewusstseins doch noch Lungenödem und Kollaps ein. Im Stadium der schweren Vergiftung enthält der Harn stets nachweisbare Mengen unverändertes Morphin neben Morphinglukuronsäure, Zucker, Eiweiss, Milchsäure etc. Alle diese Bestandteile können im Falle der Wiederkehr des Bewusstseins aber rasch wieder verschwinden.

Die **Sekt.** zeigt besonders starke Blutüberfüllung der Meningen und der Sinus, oft Ansammlung von Liquor cerebrospinalis in den Hirnhöhlen. Falls nicht Lungenödem vorhanden ist, besteht wenig-

stens Kongestion der Lunge. Das Blut ist dunkel und dünnflüssig; die Blase ist stark von Urin ausgedehnt. Manchmal ist bei der Oeffnung des Körpers deutlicher Opiumgeruch wahrzunehmen. Auch der Darmkanal riecht oft stark nach Opium. Die Pupillen können noch verengt oder wieder erweitert sein. War Tinctura Opii crocata genommen worden, so kann der Magen bräunlich, ja schwarzgelb (v. Hofmann) verfärbt sein. War Abkochung von Mohnköpfen genommen, so können sich Gewebsteilchen der Köpfe im Magen finden und mit der Lupe diagnostizieren lassen. Gelegentlich wurden ekchymotische Flecken in der Magenschleimhaut und auffallende Hyperämie der Unterleibsvenen wahrgenommen. Man bedenke jedoch, dass alle angeführten Befunde fehlen können, obwohl unzweifelhaft der Tod durch Morphin erfolgt war. In solchen Fällen ist es doppelt wichtig, den Inhalt des Magens und den ganzen Darmkanal zum Zweck chemischer Untersuchung aufzuheben. Was die mikroskopische Untersuchung anlangt, so hat Binz schon vor längerer Zeit behauptet, dass die Gehirnganglienzellen ihr Aussehen unter der Einwirkung von M. ändern. Neuerdings hat Narbut an jungen Hunden, die er in der M.-Narkose schlachtete, diese Untersuchungen fortgesetzt und gefunden, dass wie durch Chloroform so auch durch M. sich die Anzahl der birnförmigen Fortsätze der Ganglienzellen vermindert, oder sie nehmen Rosenkranzform an und an den Dendriten treten blasige Verdickungen auf. Die Zellkörper werden missgestaltet. Derartige Veränderungen lassen sich zunächst in der Peripherie der Hirnrinde nachweisen; von da schreiten sie zum Centrum fort.

Diagn. Stecknadelkopfenge Pupillen, stark verlangsamter Puls, Cyanose, Cheyne-Stokessches Atmen bei bestehendem Koma und gesunkener Temperatur genügen meist. Geruch nach Opium, ein verdächtiges Fläschchen, eine Subkutanspritze helfen zur Erkennung mit.

Ther. Zunächst sind die lebensgefährlichen Symptome zu bekämpfen und zwar die drohende Erstickung durch künstliche, eventuell durch Elektricität angeregte, Atmung, unter Zufuhr von reinem Sauerstoff, die lebensgefährliche Abkühlung durch warme Getränke und Wärmflaschen, die Herabsetzung der Hirnfunktionen durch Exzitantien und die Ueberdehnung der Harnblase durch Katheterisieren. Von Exzitantien genügen bei leichten Fällen Uebergiessungen des Kopfes mit kaltem Wasser, Kampferölinjektionen, Einflössen von starkem schwarzen Kaffee. In schweren Fällen hat man als Belebungsmittel ferner noch Aether, Ammoniakalien, Pikrotoxin (Bokai), namentlich aber Atropin mit Erfolg verwendet. Ich habe dieses oben (S. 976) bereits kurz erwähnte Mittel schon vor 25 Jahren als sehr wertvoll erkannt und muss auf Grund weiterer Erfahrungen trotz aller dagegen erhobenen Einwände auch heute noch für dasselbe eintreten. Es ist in Dosen von 1 mg alle halbe Stunden, im ganzen nicht ohne Not über 3mal, einzuspritzen; natürlich wird aufgehört, wenn der Puls beschleunigt und die Pupillen erweitert sind. Dann tritt nämlich meist auch bald die reizende Einwirkung auf die Hirnrinde ein.

In zweiter Linie ist das Gift, soweit es noch im Magen ist, durch Magenspülungen, soweit es im Darme ist, durch Abführmittel

und hohe Eingiessungen, soweit es aber bereits im Blute ist, durch Organismuswaschung mit oder ohne vorhergehenden Aderlass zu entfernen. Da ein Teil des subkutan eingespritzten M. durch den Magen ausgeschieden wird, passt die Magenspülung auch bei nicht innerlicher Vergiftung. Der Spülflüssigkeit für den Magen setzt man mit Vorteil so viel Kalium permanganicum zu, dass sie schwach rot gefärbt aussieht. Dieses von Barker Smith 1877 in Amerika eingeführte und von William Ovid Moor 1894 von neuem warm empfohlene Oxydationsmittel bildet in Kontakt mit M. im Magen Oxydimorphin und wirkt dadurch entgiftend. Moor und andere wollen dieses Mittel aber auch subkutan, ja intravenös in Mengen bis zu 15 ccm der 2%igen Lösung eingespritzt wissen, worin ich jedoch nicht beistimmen kann, trotzdem die Litteratur von Erfolgen solcher Einspritzungen berichtet. Wie weit das Wasserstoffsuperoxyd bei der Entgiftung des M. das Kaliumpermanganat zu ersetzen vermag, ist nicht genügend festgestellt. Dass zur Magenspülung auch rotes Blutlaugensalz verwendet werden könnte, ist selbstverständlich, denn dieses Salz besitzt in besonders hohem Grade die Fähigkeit, aus M. Oxydimorphin zu bilden. — Gioffredi (1901) und Hirschlaff (1902) wollen das Serum gegen M. immunisierter Hunde und Kaninchen bei der M.-Verg. als therapeutisch brauchbar erkannt haben.

Aeltere Lit. Eine Aufzählung der wichtigsten namentlich experimentellen Arbeiten über Morphin findet sich bei Witkowski, Arch. exp. P. Bd. 7, 1877, p. 247 und eine ebensolche der auf die hauptsächlichsten anderen Opiumalkaloide bezüglichen Arbeiten bei W. v. Schröder, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 96. — Eine geradezu erschöpfende Aufzählung und Besprechung der auf Opium und Morphin bezüglichen Arbeiten einschliesslich der wichtigsten Kasuistik giebt Th. Husemann bei Maschka l. c. p. 393—449 sowie in seinen Pflanzenstoffen p. 665. — Wichtige kasuistische Mitteilungen macht Casper-Liman in seinem Handbuch p. 506—511. — Koppel konnte aus den Jahren 1880—89 nicht weniger als 180 Publikationen, welche sich auf die Toxikologie des Morphins und Opiums beziehen, zusammenstellen. — Graefe, Arch. f. Ophthalm. Bd. **9**, 1863, p. 62. — Gscheidlen, Würzburger physiol. Arbeiten Bd. **2**, 1869. — Leichtenstern, Ztschr. f. Biol. Bd. 7, 1871, p. 197. — v. Boeck & Bauer, ibid. Bd. **7**, 1871, p. 418; Bd. **10**, 1874, p. 338. — Wundt, Unters. z. Mechanik der Nerven und Nervencentren Bd. **2**, 1876 (Morphintetanus der Frösche). — Eckhard, Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. 8, 1877, p. 77 (Glykosurie bei Tieren nach Morphin). — Binz, Arch. exp. P. Bd. **6**, 1877, p. 310; D. m. W. 1877, Nr. 12; 1879, Nr. 48 bis 49; 1880, Nr. 13; 1887, Nr. 2, p. 22. — H. Heubach, Arch. exp. P. Bd. **8**, 1878, p. 31. Vergl. auch Binz, Arch. f. klin. Med. Bd. **41**, 1887, p. 174. — Raehlmann & Witkowski, Arch. An. u. Phys. 1878, p. 109. — Filehne, Arch. exp. P. Bd. **10**, 1879, p. 442 u. Bd. **11**, 1879, p. 45. — Knapstein, Sind Atropin und Morphin Antidote? Bonn 1879. — Kobert, Allgem. med. Centralztg. 1880, Nr. 8. Fubini, Med. Cbl. 1880, Nr. 42; 1882, Nr. 33; Moleschotts Unters. Bd. **12**, 1881, p. 563 u. Bd. **13**, 1882, p. 9. — Nothnagel, Virch. Arch. Bd. **88**, p. 1 u. Bd. **89**, 1881, p. 1. — Simanowski & Schoumoff, Virch. Jbt. 1884, I, p. 412 (Wirk. auf Oxydation in den Geweben). — Rumpf, Pflüg. Arch. Bd. **33**, 1884, p. 538. — v. Schroeder, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 295. — Em. Schütz, ebenda Bd. **21**, 1886, p. 369. — Kobert, Jbt. der Pharmakotherapie pro 1884, p. 43 (Bericht über 70 Publikationen). — Donath, Pflüg. Arch. Bd. **38**, 1886, p. 528. — Lenhartz, D. m. W. 1886, Nr. 41; Tagebl. d. Nat.-Forsch.-Vers. zu Berlin 1886. — J. A. B. Wiselius, Das Opium in den Niederlanden und in Britisch-Indien. Gravenhage 1886. — Lutaud, Union méd. 1887, Nr. 31. — J. M. Swan, Opium poisoning treaded with atropia. The med. and surg. Reporter vol. **40**, 1889, Nr. 25, p. 740. — A. Bokai, Orvosi Hetilap 1889, Nr. 4. — Roller, Ztschr. f. Psych. Bd. **45**, 1889, p. 596. — Gainard, Compt. rend. T. **111**, 1890, p. 981; Lyon méd. 1891, Nr. 33—34. — Fubini, Gaz. degli osp. 1890, Nr. 5; Klin. Cbl. 1890, p. 729.

Ashdown, Brit. med. Journ. 1890, Nr. 1517, p. 169. — E. Tauber, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 336 (Leber u. Niere zersetzen nicht). — J. de Boeck & J. Verhoogen, Journ. de méd. de Bruxelles, 18 année, vol. **90**, 1890, Nr. 21. — Krafft-Ebing, Wiener med. Presse 1891, Nr. 19. — Jacobj, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1891, p. 211. — A. Gritzka, Ueber den Einfluss von Bromkalium, Sulfonal, Chloralhydrat, Morphin und Chloralamid auf die Kohlensäureausscheidung des Tierkörpers. Diss. Berlin 1891. — A. Loewy, B. kl. W. 1891, p. 434. — Guinard, Lyon méd. 1891, Nr. 33—34. — E. Vollmer, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 410. — Unverricht, Inn. Cbl. 1891, Nr. 45, p. 849; 1892, Nr. 3, p. 50; Wiener med. W. 1892, Nr. 22—23. — Orlowski, Ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Einwirkung des Atropins auf die Respiration. Diss. Dorpat 1891. — Binz, Inn. Cbl. 1891, Nr. 51, p. 969; 1892, Nr. 5, p. 82. — G. Sticker, ibid. 1892, Nr. 12, p. 233 (warme Empfehlung des Atropin gegen M.-Verg.).

Die **neuere Lit.** ordne ich nach Gruppen.

Aetiologie. L. Lewin, B. kl. W. 1893, Nr. 41 u. 44. — C. Halle & Sonntag, ebenda Nr. 44. — Sticker, Arch. f. Kriminal-Anthrop. **1**, 1899, p. 291 (Tod durch Klysma). — van Ledden-Hulsebosch, Arch. f. Kriminal-Anthrop. **5**, 1901, Heft 2; Pharm. Weekbl. 1902, Nr. 2. — Troeger, Friedreichs Blätter f. ger. M. 1901, H. 4. — Schlagdenhauffen & Garnier, Annales d'hyg. publ. [3 sér.] **40**, 1901, Nr. 6, p. 494 (Tod von 4 Kindern durch Extr. Opii). — Köhl, M. m. W. 1904, Nr. 30 (Schlafthee).

Verhalten im Organismus, Ausscheidung. Leineweber, Ueber Elimination subkutan applizierter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. Diss. Göttingen 1883. — Marmé, D. m. W. 1883, Nr. 14. — C. Alt, B. kl. W. 1889, p. 560. — A. Neumann, Unters. über die Ausscheidung des M. und Kodeins bei Kaninchen. Diss. Königsberg 1893. — J. Rosenthal, Inn. Cbl. 1893, p. 8; B. kl. W. 1893, Nr. 47, p. 1189. — Bongers, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 417. — Ed. Marquis, Dorp. Arb. **14**, 1896, p. 117 (Verteilung im Organismus). — Paul Mayer, B. kl. W. 1899, Nr. 27 u. 28 (gepaarte Glukuronsäuren). — E. Adler, Prager m. W. 1900, Nr. 28. — J. Bougault, Journ. de Pharm. et de Chim. **16**, 1902, Nr. 2. — Totze, Chem.-Ztg. 1903, Nr. 101 (Verteilung im Organismus). — B. van Itallie, Pharm. Weekbl. **41**, 1904, Nr. 23, p. 506. — Luzzatto, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1904, p. 95.

Wirkung. Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 429. — Spitzer, Virch. Arch. Bd. **123**, 1891, p. 593. — Jacobj, ebenda Bd. **29**, 1892, p. 211. — J. Pal, W. kl. W. 1893, p. 919. — M. v. Zeissl & A. Hanč, Pflüg. Arch. Bd. **53**, 1893, p. 560; Bd. **55**, 1894, p. 453 u. Bd. **73**, 1898, p. 453 (Innervation der Harnblase). — Dufour, Annales d'hyg. publ. **30**, 1893, p. 344 (Hämatemesis und Hämaturie nach M.). — Guinard, Compt. rend. **116**, 1893, p. 526 (Wirkung auf Ziegen). — Cantacuzène, Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique etc. Thèse de Paris 1894 (M. hebt die Immunisierung der Meerschweinchen gegen Cholera auf). — Derselbe, Annal. de l'Inst. Pasteur 1898 (über dasselbe). — Pohl, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 103. — Tschirwinsky, ebenda Bd. **33**, 1894, p. 158. — Zeehuisen, ebenda Bd. **35**, 1895, p. 374 u. Bd. **45**, 1901, p. 139. — Negotin, Mh. f. prakt. Tierhk. Bd. **6**, 1895 (Wirk. auf Schafe, Hunde etc.). — Kleine, Der Einfluss des M. auf die Salzsäureabsonderung des Magens. D. m. W. 1897, Nr. 21. — F. Riegel, Z. f. kl. M. Bd. **40**, H. 5—6 (über dasselbe). — Joffroy & Servaux, Arch. de méd. exp. **10**, 1898, p. 485. — Tappeiner & Zeppenfeld, M. m. W. 1899, Nr. 26, p. 876. — H. Tappeiner, Sitz.-Ber. der Ges. für Morph. u. Phys. zu München Jg. 1899, H. 1. — H. Mandl, Inn. Cbl. 1900, p. 973 (Verg. durch 0,01 M. bei Aorteninsuffizienz). — Bashford, Arch. internat. de Pharmacod. 8, 1901, p. 311. — Narbut, Obosrenije psich. 1901, Nr. 3 (russisch). — H. Berger, Zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schädelhöhle des Menschen, namentlich unter dem Einflusse von Medikamenten. Mit 5 Tafeln und 16 Kurven. Jena 1901. — Overton, Studien über die Narkose. Jena 1901. — W. A. v. Oppel, Med. Woche 1902, Nr. 36—37 (Wirk. des Opiums auf Immunisierung gegen Mikroben). — J. Pal, Cbl. f. Physiol. 1902, Nr. 3. — Katzenstein, M. m. W. 1902, Nr. 44. — Baas, D. Arch. f. kl. M. Bd. **81**, p. 455. — Swirski, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 282. — N. W. Krylow, Pflüg. Arch. Bd. **102**, 1904, p. 287. — J. v. Fujitani, Arch. internat. de Pharmacod. **14**, 1905, p. 1 (Magenverdauung wird durch M. beschleunigt). — L. Lewin & H. Guillery, Die Wirk. von Arzneimitteln u. Giften auf das Auge. Bd. I, Berlin 1905, p. 90. — Schumowa-Simanowskaja & Frau Sieber, Med. Woche 1905,

Nr. 44, p. 351 (M. setzt im Gegensatz zu Chloralhydrat die Oxydation von eingegebenem Benzol nicht nur nicht herab, sondern steigert sie).

Therapie. H. Heubach, Binz, R. Kobert, Sticker, siehe oben. — Semtschenko, Wratsch 1886. — Lenhartz, Arch. exp. P. Bd. **22**, 1887, p. 337. — E. Vollmer, ebenda Bd. **30**, 1892, p. 410. — E. Gordon, Med. News 1893, sept. — W. Cruse, Arch. f. Kinderhk. Bd. **16**, 1893, p. 67. — W. Kochs, Ther. Mh. 1893, p. 539. — Alfr. Levison, Ueber den therap. Antagonismus zwischen M. u. Atropin. Diss. Bonn 1894 (wie alle vorher genannten Autoren mit Ausnahme von Lenhartz spricht er sich für den Antagonismus u. seine Anwendbarkeit aus). — P. Pope, Lancet 1894, 17 march (0,8 M. subkutan mit Hilfe von Atropin überstanden). — Eschle, Ther. Mh. 1896, p. 236 (Belladonnaklystier bei einem mit Opium vergifteten Kinde). — Binz, B. kl. W. 1896, Nr. 40. — Edw. Ground, Lancet 1900, 15 dec. (0,25 M. überstanden infolge 5 Injektionen von im ganzen 7 mg Atropin). — Bashford, Arch. internat. de Pharmacod. **8**, 1901, p. 311 (Antagon. zwischen M. u. Atropin). — C. Binz, ebenda **8**, 1901, p. 449. — H. Brüning, Cbl. f. Kinderhk. 1903, H. 10—11 (Atropin empfohlen bei Kindern). — Raaf, Ther. d. Gegenw. 1904, p. 330 (Atropin empfohlen). — Benno Holz, B. kl. W. 1904, Nr. 46, p. 1196 (es besteht ein Antagon. zwischen Atropin u. M.). — Walker, Gregg & Moreland, Pyle, Inn. Cbl. 1894, p. 688 (3 Fälle von M.- bezw. Opiumverg., mit Permanganat innerlich und subkutan behandelt). — Moor, Wiener med. Presse 1895, Nr. 18 (Bericht über 70 mit Permanganat behandelte Fälle). — Nik. Vučetić, W. kl. W. 1896, Nr. 32 (M. wird durch Permang. entgiftet). — Heymans & van de Calseyde, Arch. internat. de Pharmacod. **9**, 1901, p. 93 (über dasselbe). — Rothe, D. m. W. 1902, Nr. 8 (0,25 g M. wurde durch Permang. innerlich und subkutan unschädlich gemacht). — Moor, Ther. Mh. 1903, p. 567 (neue Empfehlung desselben Mittels). — F. A. Foderà, Archivio di Farmacol. e Terap. **11**, 1903, fasc. 7, p. 239 (über dasselbe). — L. de Busscher, Arch. internat. de Pharmacod. **13**, 1904, p. 309 (er bestreitet den Wert dieses Antidotes). — A. Kramer, St. Petersb. m. W. 1904, Nr. 5 (ein Student, welcher über 1,2 g M. eingenommen hatte, wurde durch Permang. gerettet). — Widal & Nobécourt, Wiener med. Presse 1898, p. 426 (Gehirn- u. Rückenmarksubstanz wirken bei direktem Kontakte entgiftend auf M.). — Aug. Model, M. m. W. 1900, p. 157 (10stündige Faradisation des Phrenicus rettete ein mit Opium vergiftetes schwaches Kind). — Gioffredi, Arch. ital. de Biol. **31**, 1901, p. 398 (Serum). — Leo Hirschlaff, B. kl. W. 1902, p. 1149. — Katzenstein, M. m. W. 1902, p. 1840 (künstl. Atmung u. Wärme retteten ein Kind). — Caskie, Brit. med. Journ. 1904, 19 march (Aderlass bei Opiumverg. empfohlen). — Foderà & Gentilucci, Arch. internat. de Pharmacod. **14**, 1905, p. 273 u. 289 (Permanganatbehandlung).

b) Chronische Opiumvergiftung.

Mit der Verbreitung des Islam und dem Verbot des Alkoholtrinkens hat sich der Genuss des Opiums über den grössten Teil Asiens ausgedehnt. In Indien setzte sich die Mohnkultur zunächst in Malwa fest, wohl sicher im Zusammenhange mit dem Einzuge mohammedanischer Herrscher im 16. Jahrhundert. Die englisch-ostindische Kompanie nahm in Bengalen die Opiumkultur in die Hand, monopolisierte dieselbe und führte seit 1773 immer grössere Mengen dieses giftigen Genussmittels in China ein. Mit Recht verbot daher 1820 die chinesische Regierung die Opiumeinfuhr, bewirkte aber dadurch nur die Organisation eines von den Engländern unterstützten Schmuggelhandels, der endlich zu dem Opiumkrieg mit England führte. Dieser in mehrere Perioden zerfallende Krieg führte bekanntlich dazu, dass die Engländer freie Einfuhr von Opium aus Ostindien erzwangen. Welch ungeheure Dimensionen diese Einfuhr danach binnen weniger Jahrzehnte annahm, geht daraus hervor, dass im Finanzjahr 1873—74 aus Indien 6 144 132 kg Staatsmonopolopium nach China und den Ländern mit chinesischen Arbeitern exportiert wurden. Zwei Drittel davon waren in Bengalen, der Rest in Bombay und Malwa gewonnen worden.

In den neunziger Jahren wurde von der Zeitschrift „The Quiner“ der Wert des jährlich aus Ostindien nach China importierten Staatsmonopolopiums auf 160 Millionen Mark geschätzt. Welchen Schaden diese Opiummengen in China angerichtet haben, kann sich jeder leicht denken. Es kam daher zur Einsetzung einer Königlichen Opiumkommission in England, welche den indischen Opiumhandel genau prüfen und seine schädliche Wirkung aufdecken sollte. Da jedoch ein wahrheitsgemässer Bericht den englischen Handel schwer geschädigt haben würde, kam 1893 ein ganz schiefer und einseitiger Bericht zu stande, dem 1895 in einer unter dem Vorsitze angesehener Parlamentsmitglieder abgehaltenen Versammlung von Sachverständigen „Parteilichkeit zu Gunsten des Opiumhandels und grobe Verletzung der Wahrheit durch Ausschluss unbequemer Zeugen und durch Machinationen“ offen vorgeworfen wurde. Die englische Regierung hat leider über der ganzen Sache seitdem Gras wachsen lassen. Zur Ergänzung des Gesagten muss erstens noch hinzugefügt werden, dass in den letzten 3 Jahrzehnten auch in China selbst bedeutende Mengen von Opium gewonnen worden sind, sowie zweitens, dass seit etwa 10 Jahren auch beträchtliche Mengen von Morphium nach China importiert werden. Dass es unter solchen Umständen diesem Lande recht schwer gemacht wird, aus seinem tausendjährigen Schlafe zu erwachen, ist selbstverständlich. — Wie Ende 1905 bekannt geworden ist, werden von den Engländern jetzt auch beträchtliche Mengen von Opium nach den Golddistrikten Südafrikas und speziell nach Johannisburg importiert, die für die dortigen Chinesen bestimmt sind. Ob dabei nicht auch andere Nationen zu Schaden kommen, wird sich erst später zeigen.

Das **Opiumessen** hat bei uns in Deutschland nie eine Rolle gespielt und wird sie vermutlich auch nie spielen. Aus Thomas de Quinceys Bekenntnissen wissen wir, dass dieser Missbrauch in England vorkommt. Man benutzt dort dazu meist die gewöhnliche Opiumtinktur. Es werden Fälle berichtet, wo von dieser bis zu 8000 Tropfen täglich genommen wurden. In Persien pflegen nach dem Berichte meines persischen Schülers Abdul Achundow die meisten Menschen vom 50. Lebensjahre ab Opium in Pillenform als Genussmittel bei sich zu führen und täglich davon ganz kleine als Genussmittel zu nehmen, ohne dass ihnen daraus ein wesentlicher Schaden erwächst.

Auf das **Opiumrauchen** lenkte zuerst Dickens durch einen seiner Romane die Augen der gebildeten Welt. Bis dahin war es in England und in den Vereinigten Staaten Nordamerikas überhaupt nicht geübt worden. 1881 schätzte Kane die Zahl der diesem Genuss ergebenen Amerikaner bereits auf 3—5000. Wie enorm sie seitdem gewachsen ist, geht daraus hervor, dass es nach Collins in der einen Stadt New York im Jahre 1889 bereits 8—10000 Opiumraucher gab. Seitdem hat die Zahl derselben aber noch zugenommen. Ferner ist jetzt auch in Australien und anderen englischen Kolonien sowie auch in Grossbritannien selbst diese Sitte aufgekommen. Man kann daher mit Sicherheit ihr Eindringen auch in den europäischen Kontinent voraussagen, und gerade deshalb muss ich hier darauf eingehen. Bekanntlich wird nicht das rohe Opium als solches geraucht, sondern es wird von den Chinesen zu diesem Zwecke das aus Opium dargestellte wässerige Extrakt, Chandu oder Tschandu genannt, verwendet. Obgleich

die Bereitungsweise des Chandu von den Chinesen als grosses Geheimnis betrachtet wird, so gelang es 1890 Calvert dennoch, Einblick in diesen Fabrikationszweig zu erhalten. Derselbe berichtet hierüber wie folgt: Die täglich von einem Manne in Arbeit genommene Menge Opium beträgt 16—18 Pfund. Die Opiumkuchen werden in laues Wasser gelegt, um die Umhüllung zu erweichen, worauf letztere mit der Hand entfernt wird. Das Opium wird nun in eine seichte Messingpfanne gebracht und auf einem Windofen über freiem Kohlenfeuer langsam erwärmt, während mit einem Pistill die allmählich weich werdende Masse geknetet wird. Man breitet die Masse hierauf in dünner Lage über die ganze Oberfläche der Pfanne aus und lässt so den grössten Teil der Feuchtigkeit entweichen. Man kehrt jetzt die festen Kuchen um und erhitzt dieselben vorsichtig über der direkten Flamme. Ist die Oberfläche der Kuchen hart genug geworden, so wird die krustige Masse auf einem Bratroste über einem sehr schwachen, sorgfältig geleiteten Kohlenfeuer geröstet, bis sie vollständig zerreiblich geworden ist. Sodann legt man sie in kupferne oder Messinggefässe, übergiesst sie mit lauwarmem Wasser und lässt sie bis zum nächsten Morgen stehen. Nachdem abgegossen ist, wird der Rückstand noch zweimal auf dieselbe Weise mit warmem Wasser behandelt, wobei man die Vorsicht gebraucht, die Krusten möglichst wenig zu zerbrechen. Die Infuse koliert man durch mit Musselin gefütterte Körbe. Nur das erste und zweite Infus wird für das Extrakt verwendet; die schwachen Auszüge und Waschwässer werden für die nächste Operation benutzt. Ueber die zur Infusion zu verwendenden Wassermengen scheinen keine bestimmten Vorschriften zu existieren, die Krusten werden einfach mit Wasser gut bedeckt. Die zwei ersten Infusionen werden mit Eiweiss gemengt und dann in kupfernen Kesseln gekocht, wobei der entstandene Schaum abgenommen und die eingedampfte Flüssigkeit durch neue Quantitäten der mit Eiweiss versetzten Opiumauszüge ersetzt wird. Wenn die nötige Extraktdicke erreicht ist, wird vom Feuer abgenommen und unter starkem Luftzutritt, der durch Fächeln hervorgebracht wird, kalt gerührt. 18 Pfund bestes türkisches Opium geben etwa 10 Pfund Extrakt. Dieselbe Ausbeute liefern nach Kane 20 Pfund ostindisches Opium. Einen irgendwie bedeutenderen Verlust von Morphium in dem Chandu fand Calvert nicht. Zum Parfümieren werden gewisse wohlriechende pflanzliche Zusätze gemacht, über die wir nichts Näheres wissen. Nach Calmette freilich wird das Parfüm von einem Ferment hervorgebracht und zwar von Aspergillus niger. Sämtliches Rauchopium kommt über S. Francisco in kleinen Zinnbüchsen in den amerikanischen Handel. Zum Gebrauch nimmt man 0,35—0,4 davon auf eine lange Stahlnadel und hält es über die Flamme einer kleinen Lampe, bis es 8—10mal ins Sieden gekommen ist. Dabei verändert es seine Farbe vom Schwarzen ins Goldgelbe bis Braune und giebt einen spezifischen, von unserem Opium verschiedenen, Geruch von sich. Alsdann erst wird es in die äusserst kleine Pfeife gebracht und der Dampf in tiefen Zügen eingesogen. Nach einem anderen Verfahren wird das Rauchopium im Pfeifenkopf erhitzt. Die Frage, was dieser Rauch enthält, wurde zuerst von Laland 1890 einer experimentellen Prüfung unterzogen und darin M. in sehr erheblichen Mengen gefunden. Nach Moissan (1892) beträgt die Temperatur des reinen Tschandu im

erhitzten Pfeifenkopfe im Momente der Dampfentwickelung etwa 250° C. Nach Moissan ist der bei dieser Temperatur entwickelte Rauch von süsslichem Geschmacke und angenehmem Geruche; bei 300° wird der Geruch weniger angenehm. Bis zu 350° destilliert nur wenig über. Die Analyse dieser Destillationsprodukte ergab flüchtige Riechstoffe, aber nur wenig Morphin. Wird, wie dies häufig geschieht, das Rauchopium mit Zusätzen versehen, so muss zur Dampfentwickelung die Temperatur noch höher genommen werden und bei dieser gehen nach Moissan neben geringen Mengen von Morphin Pyrrol, Pyridin, Homologe des Pyridins, Hydropyridinbasen, Aceton und andere toxische Stoffe über, welche die Wirkung des Rauches wesentlich verstärken. Nach neuen Versuchen von Hartwich & Simon schmilzt das Morphin bei 245° unter gleichzeitiger Zersetzung. Bei sehr sorgfältigen Destillationsversuchen in einer Retorte bei 300° C. gelang es nicht in der mit verd. Salzsäure gefüllten Vorlage Morphin nachzuweisen, wohl aber Pyrrol, Pyridin und Aceton. Die genannten Autoren erklären daher, dass beim Opiumrauchen kein Morphin übergeht, und dass daher die Wirkungen dieses Rauchens auch nicht auf Morphin bezogen werden dürfen. Zu diesen Angaben passen die Anschauungen z. B. des obersten Gesundheitsbeamten der indischen Armee, Sir George White, wonach in dieser Armee 150000 Opiumraucher (Indier) sich befinden, welche nie zu Klagen Anlass geben, während 71000 Schnapstrinker (Europäer) zu Klagen häufig Anlass geben. Fayrer und Moore reden einem mässigen Opiumrauchen geradezu das Wort. Auch Thudichum hat vor einigen Jahren das Opiumrauchen als relativ harmlos in einem medizinischen Fachblatte arzneilich empfohlen. Offenbar beziehen diese Autoren sich auf eine Methode des Opiumrauchens, bei welcher, wie in den Versuchen von Hartwich & Simon, das giftige Morphium gänzlich zerstört wird. Diesen Autoren steht aber eine grosse Reihe anderer gegenüber, welche die Folgen dieses Genussmittels weniger harmlos darstellen. So berichtet Michaut aus Tonkin, dass das dortige Rauchopium 9—10% Morphin enthält und dass davon unzweifelhaft etwas übergeht. Er sah als Folgen dieses Rauchens Gastralgie, Erbrechen, Verstopfung, Stomatitis, Palpitationen, Synkope, Angina pectoris, Arrhythmie, Hautanästhesie, Hautjucken, Anämie, Blasenzwang, Muskelatrophie, Hypochondrie, Tendenz zum Selbstmord, Amnesie, Willensschwäche, moral insanity, namentlich aber Schwäche der quergestreiften und glatten Muskeln. Die Schwäche der quergestreiften Muskeln äussert sich als schwankender Gang, die der glatten als Dyspnöe, chronische Diarrhöe und namentlich als Akkommodationsstörung. Die Europäer verfallen nach Michaut dem unmässigen Opiumrauchen viel leichter als die Eingeborenen; sie kommen bis zu 200 Pfeifen täglich. Nach anderen Autoren ist die nächste Folge des jeweiligen Genusses der Opiumpfeife eine Art von Rausch, der sich aber vom Weinrausch durch Bestehenbleiben der Schärfe des Verstandes unterscheiden soll; nur kommen glühende Phantasiebilder hinzu, umgaukeln den im Halbschlaf befindlichen Opiophagen und entrücken ihn der unangenehmen Wirklichkeit, zu der er aber nach einigen Stunden wiederkehrt mit schwerem, wüstem Kopf, äusserer Hinfälligkeit, kurz in einem elenden Zustand, der ihn zwingt, wieder zu dem Gift zu greifen, indem nur

dieses, aber in immer gesteigerter Dosis, ihn wieder erhebt und die genossene Seligkeit ihm wieder giebt. Die üblen Folgen dieser Unsitte treten langsam, aber sicher ein. Die Verdauung leidet ausserordentlich, es tritt hartnäckigste Verstopfung ein, die später aber oft Durchfällen, selbst dysenterischer Natur, weicht; es zeigt sich äusserste Abmagerung, schleppender Gang, Krümmung des Rückens, Neuralgien, Gliederzittern, Schwindel, Schlaflosigkeit, Blödsinn, Blasenschwäche, Impotenz, und der Kranke erliegt der allgemeinen Paralyse oder einem Lungenödem oder Herzleiden. Die dem Opium Ergebenen werden selten alt, obwohl auch Beispiele vom Gegenteil bekannt sind, wo 30 und mehr Jahre diesem Laster gefrönt wurde. Die Wirkungen des Opiumrauchens gleichen nach vielen Autoren denen des Opiumessens im allgemeinen, nur scheint bei ersterem mehr Erregung dabei aufzutreten und der Schaden viel geringer zu sein als beim Essen; aber vorhanden ist er. Unter solchen Umständen möchte ich doch dringend raten, das Opiumrauchen lieber in Deutschland nicht einzuführen.

Lit. Laland, Opium des fumeurs. Arch. de méd. navale et coloniale 1890, Nr. 7—9. — Moissan, Compt. rend. **115**, 1892, p. 988. — N. Gréhant & E. Martin, ebenda **115**, 1892, p. 1012. — Michaut, Bull. de Ther. 1893, 15 avril, p. 318; 30 mai, p. 462; 30 juill., p. 81. — Sir Jos. Fayrer, Brit. med. Journ. 1903, II, p. 1195. — Sir Will. Moore, ebenda p. 1196. — Thomas de Quincey, Bekenntnisse eines Opiumessers, verdeutscht Stuttgart 1886 und Berlin 1902. — Baudelaires Werke, erste deutsche Ausgabe, Bd. II, Die künstlichen Paradiese (Opium und Haschisch). Minden. — N. Simon, Ueber Darstellung u. Zusammensetzung des Rauchopiums sowie über die im Opiumrauche wirksamen Stoffe. Diss. Zürich 1903. — C. Hartwich & N. Simon, Apoth.-Ztg. 1903, Nr. 58 u. 59. — Benno Müller, Narkologie. Berlin 1905. — Apoth.-Ztg. 1905, Nr. 88, p. 896 (die neue Opiumverordnung für Transvaal).

c) Chronische Morphiumvergiftung.

Aet. u. Stat. Dieses meist als Morphinismus bezeichnete Leiden ist leider ein Kunstprodukt der Medizin. So ausserordentlich segensreich die Einführung der Subkutaninjektionen des Morphins durch Alex. Wood 1853 einerseits gewirkt hat, so hat sie doch anderseits ein Laster der schlimmsten Art hervorgerufen, dem namentlich Aerzte, deren Frauen, Heilgehilfen, Apotheker, Chemiker, das Personal von Krankenhäusern, endlich Neurastheniker, die einmal mit Morphium behandelt worden sind, zum Opfer fallen. Seit 30 Jahren hat dieses Laster rapid um sich gegriffen und wird sich leider noch immer mehr verbreiten. An Gefährlichkeit ist es überhaupt nur mit der Trunksucht zu vergleichen und wird wie diese leider überall da noch zunehmen, wo der Staat nicht durch Gesetze und Zwangsanstalten helfend eingreift. Nach einer Zusammenstellung von Crothers sind in den Vereinigten Staaten sicher 6%, wahrscheinlich sogar 10% aller Aerzte Morphinisten. Dass das Laster ansteckend wirkt, ist zweifellos. Ich kannte einen morphinistischen Kliniker, welcher drei morphinistische Assistenten und einen morphinistischen Krankenwärter hatte. Deutsch berichtet, dass in seiner Praxis ein Mann seine Frau, ein anderer seine Tochter, in einem dritten Falle die Mutter ihre Töchter zum Morphinmissbrauch verleiteten. Briand & Tissot sahen, dass durch einen Morphiumsüchtigen eine ganze Familie zu demselben Laster verleitet wurde. Einen Fall von angeborenem Morphinismus beschrieb Lützhöft.

Wirk. Nach Fausts ausschliesslich an Hunden gemachten Versuchen erlangt bei fortgesetzter Einverleibung von M. der Organismus immer mehr die Fähigkeit, das M. wie ein Nahrungsmittel zu zerstören, und nur darin besteht nach diesem Autor die erworbene Immunität. Diese ist nur eine relative, denn so lange das M. noch nicht zerstört ist, wirkt es nach Faust qualitativ und quantitativ wie bei der akuten Vergiftung. Wie kolossal die Immunität werden kann, dafür will ich nur anführen, was Jacquet 1899 berichtet hat, nämlich dass einer seiner Patienten täglich 14 g Morphin und auch noch 1 g Kokain ausserdem sich täglich zuführte. Die Toleranz solcher Dosen ohne akute Vergiftungserscheinungen ist mit der Faustschen Auffassung schlechterdings nicht gut zu vereinbaren. Cloetta z. B. sagt geradezu: „Das Wesen der Angewöhnung in innigen und kausalen Zusammenhang mit der Zersetzungsfähigkeit für M. zu setzen, diese Hypothese von Faust ist auszuschliessen. Nach allem scheint es sich bei der chronischen M.-Verg. um eine allmähliche Angewöhnung des Protoplasmas an die Giftwirkung zu handeln; irgend eine andere Schutzmassregel im Organismus des chronisch vergifteten Tieres hat sich nicht nachweisen lassen. Diese Angewöhnung der Zellen, unter denen die Gehirnzellen wegen ihres lebhaften Absorptionsvermögens für M. die erste Stelle einnehmen, scheint rasch einzutreten, aber sich auch rasch wieder zu verlieren, wie aus Versuchen an immunisierten Tauben und Ratten hervorgeht, indem schon ein Intervall von 2 Tagen in der Giftzufuhr genügt, um die Gehirnzellen wieder bedeutend empfindlicher für die Giftwirkung zu machen. Da nun aber normalerweise das Gehirn im stande ist, das M. zu binden, so ist wohl auch anzunehmen, dass bei dieser Zellangewöhnung die Bindungsfähigkeit stetig zunimmt. Das M. hat aufgehört, für die Hirnlipoide ein fremder Bestandteil zu sein; sie nehmen sich seiner in vermehrtem Grade an, und diese vermehrte Verankerungsfähigkeit des Gehirns für das M. ist wohl auch der Grund für die Mehrzerstörung desselben. Die Mehrzerstörung ist nicht die Ursache der Immunität, sondern eine Begleiterscheinung derselben, bedingt durch die eigentliche Angewöhnung des Protoplasmas.“ Ich habe absichtlich Cloettas eigene Worte angeführt, um in dieselben nichts hineinzuinterpretieren. Ich stimme ihm durchaus bei. Hirschlaff nimmt an, dass ein Antitoxin gebildet wird, während die Ehrlichsche Schule von der Bildung von Antikörpern gegen Alkaloide prinzipiell nichts wissen will, da bisher kein solcher Antikörper sicher nachgewiesen werden konnte.

Sympt. Wie die Trunksucht, so macht auch der Gebrauch der Morphiumspritze die Menschen nervös, pflichtvergessen, charakterschwach, energielos, verlogen, unfähig zu geistiger oder körperlicher Arbeit, impotent, kachektisch, geisteskrank. Freilich kann ein einige Jahre dauerndes Stadium vorhergehen, wo dem ferner Stehenden gegenüber der Patient noch den Eindruck eines gesunden, sein Amt erfüllenden, ja geistreichen Menschen macht; aber diese Leistungsfähigkeit wird doch nur künstlich erzwungen. Bei den Untersuchungen zahlreicher morphiumsüchtiger Individuen fand Lewinstein neben allen Störungen, die mit denen des Opiumgenusses zusammenfallen, eine Reihe eigenartiger, sonst nicht als Morphinwirkungen bekannter: im

Augengebiete Pupillendifferenz und Akkommodationsstörungen; Unregelmässigkeiten in den Herzbewegungen; Atmungsanomalien; von seiten des Digestionsapparates Appetitlosigkeit, Heisshunger und Polydipsie; von cerebralen Erscheinungen Unruhe, Angst, Halluzinationen, gesteigerte spinale Reflexerregbarkeit, Tremor der Hände; von seiten des Urogenitalapparates Albuminurie, Impotenz und Amenorrhöe; von seiten der Temperatur drei Arten von Fieber: 1. das Intermittens der Morphiumsucht, welches alle klinischen Symptome der Malariaintermittens hat, wie Frost, ja Schüttelfrost mit nachfolgender Hitze und Schweiss; Quotidian- bis Tertiantypus kann vorkommen, ante- oder postponierend; die Temperatur steigt wie bei Malaria; Milz sehr vergrössert; 2. ein Status febrilis; d. h. täglich nachmittags oder abends Frösteln, Durst, Hitze (38,5); 3. eine Art Typhus mit Kopfweh, Ohrensausen, Schwindel, sechswöchentlichem Bettliegen und Akkommodationsparese, aber nur mässigem Fieber von 38,3° C. Neuere Autoren heben aus dem Bilde des Morphinismus folgende Einzelheiten hervor. In der ersten Zeit macht bei den Morphinisten jede Injektion eine ungemeine Euphorie. Aber „die Flitterwochen des Morphinismus dauern nicht lange" (Deutsch), da die Euphorie immer schwächer und kürzer wird und von einem Hungergefühl nach M. gefolgt wird. Dieses verliert sich nicht, selbst wenn der Patient 10, 15, ja 40 Jahre lang Morphinist bleibt. Meist kommt es schliesslich von seiten des Centralnervensystems zu Gedächtnisschwäche, namentlich für Namen und Personen, Schlaflosigkeit, Herabsetzung der Sinnesempfindungen, Halluzinationen, ataktischem Gang, Zittern in den Händen. Von seiten des Verdauungstraktus kommt es zu schmerzloser Karies der Zähne (zunächst der Molaren), metallischem Geschmack im Munde, Widerwillen gegen Fleisch, Heisshunger nach der Einspritzung, Hypochlorhydrie; hartnäckige Obstipation wechselt mit schmerzhaften, blutigen, aashaft riechenden Diarrhöen. Von seiten der Zirkulation kommt es zeitweise zu Pulsverlangsamung, Erniedrigung der arteriellen Spannung, zu kalten, klebrigen Schweissen, manchmal auch zu Stauungshyperämie der Niere und zeitweiser Albuminurie und Ausscheidung reduzierender Substanzen, während M. nicht mit Sicherheit im Harn zu finden ist. Von seiten der Harnorgane kann es weiter zu Dysurie, Spasmen des Sphinkter der Blase und Insufficienz der Blase kommen. Die Ernährung leidet hochgradig; die Haut wird lederartig, schwielig, zeigt viele Abscessnarben. An den Augen nimmt man Enge der Pupillen und Akkommodationsstörungen wahr. Die geschlechtlichen Funktionen nehmen ab.

Die **Diagn.** des Morphinismus stösst bei der Verlogenheit der Patienten stets auf die grösste Schwierigkeit. Auffallend enge Pupillen und multiple kleine Stichwunden in der Haut, namentlich der Arme und der Vorderseite des Körpers sind sehr verdächtig. Die Patienten sind, wenn man den Verdacht ausspricht, stets sehr entrüstet und erbieten sich womöglich selbst zu einer Internierung im eigenen Hause zum Zweck genauer Beobachtung durch den Arzt. Man gehe auf dieses Anerbieten, falls eine Anstalt für Morphiumsüchtige oder eine Irrenanstalt in der Nähe ist, als Privatarzt aber nicht ein,

sondern schaffe den Patienten lieber dort hin. Falls dies unthunlich ist, muss auch der Privatarzt eine Beobachtungs- resp. Entziehungskur ausführen, aber nur nach vorheriger Verständigung mit den Angehörigen, und nachdem der Patient für einige Zeit auf seinen freien Willen entsagt hat. Die diagnostische Beobachtung muss in einem Zimmer vorgenommen werden, welches vom Arzte aufs genaueste vorher besichtigt worden ist, und nachdem man den Patienten vorher ausgezogen und alle seine Kleider und Utensilien aufs sorgfältigste untersucht hat. Man muss ferner das betreffende Zimmer selbst verschliessen, da das Wartepersonal meist bestochen wird. Die nächstliegende und einfachste Untersuchungsmethode, an die man denken sollte, die Untersuchung des Harns, liefert, da die Hauptmenge des Alkaloides hier nicht und der Rest nur in umgewandelter Form erscheint, leider fast immer negative Resultate oder wird höchstens in der Hand eines Spezialisten beweisend. Die Untersuchung des Kotes auf Morphin ist leider zur Diagnosenstellung auch nicht verwendbar, weil im Gegensatz zur akuten Verg. der Kot hier nur sehr wenig M. enthält. Dasselbe gilt vielleicht auch vom Erbrochenen. Ich würde in zweifelhaften Fällen den fraglichen Patienten mehrmals täglich den Magen ausspülen und den Alkoholauszug der eingedampften Spülwässer chemisch untersuchen. Auch der Speichel kann zur Untersuchung herangezogen werden.

Verl. Die letzten Lebensjahre eines Morphinisten sind stets höchst elende. Ihm fehlt der Appetit, der Schlaf, die Lebenslust. Sein Körper ist mit multiplen oft bösartigen Abscessen bedeckt; die Haut geschrumpft, lederartig; seine Gesichtsfarbe ist fahl, seine Muskeln welk, seine Körpertemperatur schwankt unregelmässig. Er leidet abwechselnd an hartnäckiger Verstopfung und blutigem Durchfall. Der Stoffwechsel solcher Patienten ist sehr gesunken, der Harn zeitweise wasserklar, zeitweise eiweisshaltig und mit reduzierenden Eigenschaften versehen. In der Gesellschaft schlafen solche Personen oft ein. Oft machen sie einen moribunden Eindruck, leben aber doch noch monatelang. Die Potenz fehlt in den letzten Jahren ganz.

Die **Sekt.** ergiebt in solchen Fällen Reizungserscheinungen im Darm, hochgradige Atrophie des Fettpolsters und der Muskeln, cirrhotische Verhärtung der Haut; unter derselben Abscesse. Blutarmut aller Organe, Oedem des Gehirns. Alt fand bei Hunden, welche er längere Zeit mit Morphium vergiftet hatte, Degeneration der Hinterstränge des Rückenmarkes. Zu Veränderungen des Herzens braucht es nach Witkowski nicht zu kommen.

Die **Ther.** der chronischen Opium- und namentlich Morphiumvergiftung erfordert die Aufnahme in eine besondere Anstalt für Morphiumsüchtige resp. in eine Irrenanstalt. Die Behandlung besteht natürlich zunächst in Entziehung des Giftes und zwar entweder in sofortiger totaler oder in allmählicher. Beide Methoden haben ihre Schattenseiten. Bei der sofortigen totalen Entziehung kommt es zu den lebensgefährlichsten Kollapsen, welche die fortwährende Nähe eines Arztes erheischen. Eingeführt wurde die sofortige totale Entziehung von Lewinstein. Erlenmeyer modifizierte sie dahin, dass er nur die Hauptmenge sofort entzieht und den Rest allmählich. Beiden

Methoden steht die von Zambacco gegenüber, welche die Dose nur langsam herabsetzt. Ich meinerseits halte die Erlenmeyersche für die richtige. Die Darreichung von M. innerlich statt des subkutan eingespritzten sowie die Darreichung von anderen Schlafmitteln und von Kokain ist aufgegeben worden, nachdem man sich überzeugt hat, dass diese Hilfsmittel nicht unbedingt nötig sind. Selbst auf den Sekt wird in den antialkoholischen Entziehungsanstalten verzichtet. Hirschlaff hat das schon oben erwähnte Morphinheilserum Eumorphol empfohlen, während Morgenroth es als wertlos bezeichnet. Ich kann für die Ungefährlichkeit desselben einstehen und sah intelligente Personen bei der Entziehungskur sich nach der Einspritzung desselben entschieden wohler fühlen als vorher. Das Antimorphin und mehrere andere Mittel, welche sich einer kurzen Berühmtheit erfreut haben, enthielten M. und wirkten nur durch dieses. Zur Nachkur bedarf man der Appetitlosigkeit wegen häufig eines Bittermittels; wie es scheint, besitzt das Brucin gerade in dieser Beziehung einigen Wert. Damit der Patient abends müde ist und Schlaf findet, sorge man für körperliche Beschäftigung und gebe vor dem Schlafengehen ein warmes Bad. Nach Deutsch wendet man während des Bades mit Vorteil den faradischen Strom an; Hirt empfiehlt das galvanohydrische Bad. Auch richtig angewandte Massage kann wunderbar beruhigend wirken. Vor der Entziehung der Hauptmenge lasse man reichlich irgend eine indifferente Flüssigkeit trinken, da nachher Erbrechen und Durchfall zu befürchten ist und dabei um so eher bedrohlicher Kollaps eintritt, je leerer das Gefässsystem ist. Unter allen Umständen muss man nach der Entziehung den Patienten noch lange in der Anstalt behalten, weil sonst Rückfälle unvermeidlich sind.

Prophylaxe. Der Verkauf des M. im kleinen an Nichtärzte ist zwar verboten, findet unter der Hand aber leider durch gewissenlose Zwischenpersonen doch statt, da der Verkauf im grossen gesetzlich nicht zu beschränken ist. Aerzte und Apotheker sollen vor ihren eigenen Familienangehörigen das M. stets gut verschlossen halten. Auch dem Pflegepersonal gebe man nur von Fall zu Fall und auch dann nur die für die Patienten gerade nötige Dose M. in die Hand. Die für Patienten aus irgend welchen Gründen verschriebene Menge von M. sei immer möglichst klein; die Spritze gebe man ihnen nie selbst in die Hand. Schwestern, Heilgehilfen und sonstiges Personal kontrolliere man fortdauernd streng, ob sie etwa statt den Patienten sich selbst Injektionen machen, und setze sie sofort ab, sobald man sie dabei ertappt oder an ihrem Körper Injektionsstellen nachweisen kann. Jeder Mediziner sollte, noch ehe er das Recht erlangt, Rezepte zu verschreiben, sich fest vornehmen, für seine eigenen Bedürfnisse sich niemals Narkotika zu verordnen und, falls er krank wird und solcher bedarf, sie sich nur durch einen gewissenhaften Kollegen verabfolgen zu lassen. Diese äusserst wichtige Massnahme, welche ich seit 20 Jahren meinen Schülern ans Herz lege, hat Crothers auch in Amerika den Aerzten empfohlen. Welchen Unfug man in Frankreich mit Morphin treibt, davon zeugt die nachstehende Notiz, welche ich im Sommer 1892 wörtlich der Tagespresse entnahm: „Die Morphiumsucht zu befriedigen, welche

in Paris fortwährend steigt, haben kürzlich unternehmende Geschäftsleute zwei Morphiuminjektionsetablissements eingerichtet, in welche sich das Publikum drängt. Das eine ist für Männer, das andere für Frauen bestimmt. Die Polizei hat keinen Anlass, einzuschreiten, da alles geordnet hergeht. Die Wartesäle sind glänzend ausgestattet. Für die erste Injektion sind 5 Fr., für die folgenden ist die Hälfte zu bezahlen. Bezeichnend ist, dass der grösste Teil der Besucher aus jungen Männern und Frauen besteht." Auch in Berlin giebt es leider Morphiumsucht. Von Krankenhäusern waren früher die Lungenheilanstalten meist die Orte des Morphiummissbrauches. Ich habe deshalb während meiner Görbersdorfer Zeit grundsätzlich gegen Husten niemals M., sondern stets Kodein gegeben und hatte allen Grund, mit dieser Massnahme sehr zufrieden zu sein.

Lit. Alex. W. Wood, Edinburgh med. and surg. Journal 1855 (a new method of introducing medicines into the system). — E. Lewinstein, Die M.-Sucht. Berlin 1877; zweite Aufl. Berlin 1880. — Burkart, Die chron. M.-Verg. und deren Behandlung. Bonn 1877 u. 1880. — Derselbe, Weitere Mitteilungen über chron. M.-Verg. und deren Behandlung. Bonn 1880. — Derselbe, Ueber Wesen u. Behandlung der chron. M.-Verg. Samml. kl. Vorträge Nr. 237, Leipzig 1884. — Albr. Erlenmeyer, Die M.-Sucht u. ihre Behandlung. Neuwied 1883; dritte Aufl. Neuwied u. Leipzig 1887. — De la Demorphinisation chimique par Albr. Erlenmeyer. Progrès méd. 1896, Nr. 31, p. 65. — R. Kobert, Allgem. med. Central-Ztg. 1880, Nr. 8. — Obersteiner, Brain 1880 u. 1882; Wiener Klinik 1883, März; Cbl. f. Nervenhk. 1884, Nr. 17; Wiener med. Presse 1886, Nr. 4; W. kl. W. 1888, p. 399. — Zambacco, Gaz. méd. de l'Orient 1882; l'Encephale 1882, Nr. 3—4; ebenda 1884, Nr. 6. — Marmé, Inn. Cbl. 1883, Nr. 15; D. m. W. 1883, p. 197. — Ball, La morphiomanie, les frontières de la folie. Paris 1885. — Derselbe, Revue scientifique 1884; l'Encéphale 1887, p. 641; Tribune méd. 1887; Ann. méd.-phys. 1889, p. 82; Bull. méd. 1890, p. 905; Revue de l'hypnotisme et psychol.-physiol. 1890, p. 146; Ann. de psychiatr. et d'hypnot. 1891, p. 1. — W. Lewinstein, Gyn. Cbl. 1887, p. 633 u. 841; D. m. W. 1888, Nr. 35. — Stark, Unters. über die Gewöhnung des tier. Organismus an Gifte. Diss. Erlangen 1887 (er fand das M. auch nach grossen Dosen nie im Harn der Kaninchen wieder). — Pichon, Le morphinisme. Paris 1890. — Guimbail, Les morphiomanes. Comment on le devient, voluptés et supplices, médecine légale, traitement. Paris 1892. — Rodet, Morphinomanie et morphinisme. Paris 1897. — Jennings, La guérison de la morphinomanie sans souffrance, traduit de l'anglais par A. Ball. Paris 1902. — Paul Sollier, M. m. W. 1895, Nr. 28; Arch. gén. de méd. 1898, juin. — Derselbe, La démorphinisation, mécanisme physiologique. Paris 1899. — L. Hirt, Ther. Mh. 1898, Okt. — O. Emmerich, D. m. W. 1899, Nr. 31 (sprungweise Entziehung empfohlen). — T. D. Crothers, Med. Record 1899, 25 nov. — Edw. S. Faust, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 217. — S. Schmidt, Z. f. Biol. Bd. **37**, 1900, H. 2 (Degeneration der Ganglienzellen). — W. Deutsch, Der Morphinismus. Stuttgart 1901 (mit Lit.). — T. D. Crothers, Morphinism and narcomanias from other drugs. London 1902. — Pharmac. Ztg. 1902, Nr. 80, p. 785 (Antimorphin). — Apoth.-Ztg. 1902, Nr. 62, p. 529; Nr. 75, p. 649; Nr. 81, p. 704 (Antimorphin). — Leo Hirschlaff, B. kl. W. 1902, Nr. 49 u. 50. — J. Morgenroth, ebenda 1903, Nr. 21. — Brill, Die dauernde Heilung der M.-Sucht etc. Fulda 1903. — Geo. E. Pettey, Therap. Gaz. 1903, p. 649 (warme Empfehlung des Hyoscins bei der Entziehungskur). — Cloetta, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 480. — Fr. Lützhöft, Hospitalstidende 1903, Nr. 49. — Rud. Foerster, Zur Kasuistik der kombinierten Morphio-Kokain-Psychose. Diss. Kiel 1904. — Briand & Tissot, Arch. de Neurol. **20**, 1905. — Lefèvre, De la morphiomanie. Paris 1905.

Nachw. Da ich durch meine Schüler Marquis und Totze sehr ausführliche Mitteilungen über die Abscheidung des M. aus tierischen Organen, Harn etc. habe machen lassen, möge es hier genügen, kurz die Isolierungsmethode und die Reaktionen anzuführen. Das Leichenorgan wird fein zerrieben, mit Wasser zu einem Brei angerührt, mit ClH deutlich angesäuert und 5 Minuten lang auf dem Wasserbade zur Spaltung des gepaarten M. bei 100° gehalten, dann mit NH_3 fast

bis zur Neutralität abgestumpft, rasch koliert und noch zweimal mit heissem Wasser der Brei angerührt und wieder filtriert. Die vereinigten Kolaturen werden auf dem Wasserbade eingedunstet und sodann mit Alkohol zu einem gleichmässigen Brei angerührt, durch ein mit Alkohol benetztes Filter filtriert und mehrmals mit Alkohol nachgewaschen. Die vereinigten alkoholischen Filtrate werden bei 50° eingedunstet, der Verdunstungsrückstand in Wasser aufgenommen, filtriert und das Filtrat verdunstet. Dieser Rückstand wird in gleicher Weise nochmals erst in Alkohol und dann in Wasser übergeführt, mit einigen Tropfen ClH nochmals angesäuert, filtriert und zur Entfernung von Fett und anderen störenden Substanzen mit Aether erst einmal kalt, dann schwach erwärmt ausgeschüttelt. Nun wird mit Natriumbikarbonat alkalisch gemacht und, falls nur M. vorliegt, mehrmals mit Essigäther kalt sowie mit Isobutylalkohol warm ausgeschwenkt und, falls keine Emulsionsbildung eintritt, auch ausgeschüttelt. Falls Opiumverg. vorliegt, gehen auch Kodein, Narkotin, Thebain, Papaverin und Narcein mit in diese alkalischen Ausschüttelungen über, wofern man diese Basen nicht vorher anderweitig entfernt hat. Man erreicht dies wenigstens teilweise dadurch, dass man vorher mit Aether nicht nur sauer, sondern auch alkalisch ausschüttelt. In die sauren Ausschüttelungen geht, falls Opiumverg. vorliegt und nicht alle Mekonsäure vom Organismus zerstört ist, diese über und kann an ihrer charakteristischen Braunfärbung mit Eisenchlorid erkannt werden. Anna Tuschnow-Philippoff konnte bei Hunden und Katzen sowie beim Menschen nach innerlicher Eingabe diese Säure wenigstens im Harn nie wiederfinden; in Leichenteilen ist sie jedoch wiederholt gefunden worden und im Menschenharn wenigstens in zwei von Autenrieth und von Mai beschriebenen Fällen. Die erwähnten alkalischen Ausschüttelungen mit Essigäther und mit Isobutylalkohol enthalten das M. Da jedoch beim Verdunsten derselben meist amorphe, oft sogar gefärbte Rückstände erhalten werden, so kann man mit Vorteil sich weiterhin des Verfahrens von Russwurm bedienen. Dazu schüttelt man alle Ausschüttelungen mit ClH-haltigem Wasser, wobei alles M. aus dem Isobutylalkchol und dem Essigäther in das Wasser übergeht. Dieses trennt man jetzt mittels Scheidetrichter ab, macht es ammoniakalisch und schüttelt sofort mit erwärmtem Chloroform aus, welches dann entweder direkt verdampft wird und M. in Krystallen liefert, oder dem man stark gekühlten Petroläther zusetzt, welcher das Lösungsvermögen für M. aufhebt und zur Abscheidung von Krystallen an den Wandungen des Gefässes Anlass giebt, die aus reinem M. bestehen. Die mehrfach geäusserte Ansicht, dass das M. sehr bald in der Leiche nicht mehr nachweisbar sei, ist unrichtig. So konnte es z. B. Nagelvort noch 50 Tage, Panzer noch 6 Monate und Autenrieth noch 15 Monate nach dem Tode in der Leiche wiederfinden. Wefers Bettink konnte es nach Extraktion der Organe eines Selbstmörders mit weinsaurem Alkohol in Blut, Milz und Nieren wiederfinden, in Gehirn und Leber aber nicht, obwohl es in beiden letztgenannten Organen vorhanden sein musste. Die Erklärung liegt einfach darin, dass er den Brei dieser Organe nicht mit verd. Salzsäure erhitzt und das M. nicht dadurch frei gemacht hat. Von intravenös eingespritztem M. werden nach Marquis schon binnen 15 Minuten über 30% in der Leber abgelagert und sind zunächst noch frei, werden aber binnen einiger Stunden gebunden oder umgewandelt. Im Gehirn beginnt die Bindung schon innerhalb der ersten 15 Minuten. Auch im Blute, in der Milz, den Nieren und in der Darmschleimhaut geht das freie M. rasch eine Veränderung ein. In allen Fällen wird bei akuter und wohl in noch höherem Grade bei chronischer M.-Verg. nach Marquis und nach Totze ein beträchtlicher Teil des M.s schnell aus dem Blute entfernt und in Speicheldrüsen, Magenschleimhaut, Dickdarmschleimhaut, Dünndarmschleimhaut, Niere, Leber, Milz aufgestapelt und dadurch dem Gehirn und Rückenmark entzogen, in das sich der übrige Teil einlagert. Ohne diese Entziehungsvorrichtung würde die letale Dose für den Menschen noch zwei- bis dreimal kleiner sein, als sie thatsächlich ist. Der Harn enthält bei akuter Verg. stets nachweisbare Mengen von unverändertem M. und bei Morphinisten in den meisten Fällen ebenfalls M. teils frei, teils gepaart, teils umgewandelt.

Erst jetzt kommen wir zur Besprechung der Reaktionen. Wie schon aus Vorstehendem zu ersehen, ist freies M. im Gegensatz zu den meisten Alkaloiden in Aether so gut wie nicht und in Chloroform nur mangelhaft und nur in der Wärme löslich, während Essigäther, Amylalkohol, Amylacetat und namentlich Isobutylalkohol es in der Wärme so gut lösen, dass damit Ausschüttelungen vorgenommen werden können. Als Identitätsnachweis für die M.-Gruppe schmilzt man, falls genug M. vorhanden ist, ein wenig davon mit KOH

im Tiegel, wobei Methylamingeruch auftritt und Protokatechusäure hinterbleibt, die sich mit Aether sauer ausschütteln lässt und wässerige Eisenchloridlösung blaugrün färbt. Setzt man jetzt ein wenig Soda zu, so geht die Färbung erst in Blau, dann in Rot über. Ferner wird alkalische Silberlösung von Protokatechusäure reduziert. Eine weitere Identitätsreaktion besteht darin, dass man das M. mit konz. HNO_3 erhitzt, wobei Pikrinsäure entsteht.

Betreffs Farbenreaktionen des M. sei zunächst auf die in Bd. I, S. 139 gegebene Tabelle verwiesen, wo das Verhalten des Morphin, Kodein, Narcein, Narkotin. Papaverin und Thebain 1. zu konz. Schwefelsäure, 2. zu Erdmanns Reagens, 3, zu Fröhdes Reagens, 4. zu Mandelins Reagens und zu dem Reagens meines Schülers Marquis wiedergegeben ist. Ich halte das letztgenannte Reagens für M. für eins der besten, welches wir haben. Nachdem dasselbe bereits 1896 in der Dissertation von Marquis veröffentlicht worden und nachdem noch 1896 von mir in den Dorpater Arbeiten diese Schrift abgedruckt worden war, ist dasselbe Reagens nichtsdestoweniger seitdem immer und immer wieder teils neu entdeckt (z. B. von Jorissen), teils wenigstens unter fremden Namen angeführt worden. Nach Marquis besteht es aus einem frischen Gemisch von 2 Tropfen Formaldehydum solutum und 3 ccm konz. Schwefelsäure. Dieses Gemisch wird zu dem Verdunstungsrückstand des ausgeschüttelten fraglichen Alkaloides gesetzt. Nur bei Morphin und den chemisch mit ihm verwandten Alkaloiden tritt eine Reaktion ein. Oxydimorphin färbt sich damit grün. Namentlich Gérard Deléarde & Ricquet sind mit mir darüber einig, dass für gerichtliche Fälle das genannte Reagens eine ausserordentliche Bedeutung hat. Das von Reichard angegebene Reagens mit Formaldoximsulfat und konz. Schwefelsäure ist, wie Wörner mit Recht betont hat, lediglich eine modifizierte, aber keineswegs verbesserte Form des Reagens mit Formaldehyd. Schon Marquis hat 1896 angegeben, dass eine ganze Reihe von Verwandten des Formaldehyd wie dieses mit M. und Schwefelsäure Violettfärbung ergeben. Zum Schluss sei erwähnt, dass man das Reagens auch umkehren kann, d. h. dass man mit M. und Schwefelsäure auch Formaldehyd nachweisen kann, wofern letzterer nicht zu stark mit Wasser verdünnt ist.

Von Reaktionen, bei denen eine Blaufärbung eintritt, sind folgende vier zu unterscheiden:

1. Jodsäurestärke wird von M. gebläut, da Jodabspaltung eintritt. Falls keine Stärke zugesetzt worden ist, kann man mittels Chloroform das freigewordene Jod ausschütteln. Diese Reaktion ist bei nicht zu kleinen Mengen vortrefflich, lässt aber bei Spuren von M. im Stich.

2. Möglichst neutrale Eisenchloridlösung wird von neutralen Lösungen der M.-Salze gebläut. Diese Reaktion ist charakteristisch, versagt aber bei kleinen Mengen und bei nicht neutraler Reaktion.

3. Als Reagens auf Leichenalkaloide haben Brouardel & Boutmy ein frisch hergestelltes braunes Gemisch der Lösungen von Ferricyankalium und von Eisenchlorid empfohlen, da dieses von diesen Stoffen energisch gebläut wird. Ich habe bei allen gerichtlichen Untersuchungen ausgegrabener Leichen stets derartige Leichenalkaloide in den Ausschüttelungen gefunden und muss bestätigen, dass das genannte Reagens dieselben noch in sehr grosser Verdünnung nachweist. Wo solche aber nicht vorhanden sind, ist dies Reagens für M. vorzüglich brauchbar, da noch ausserordentlich kleine Mengen dieses Alkaloides die Bläuung hervorrufen. Nach Schaer wirkt das M. sowohl auf das Eisenchlorid als auf das Ferricyankalium reduzierend; die entstehende blaue Substanz ist demnach ein Gemisch von Turnbullblau und Berlinerblau. Von anderen Alkaloiden, welche unser Reagens bläuen, nennt Schaer namentlich Acetanilid.

4. Wie Chastaing und Rabillot gefunden haben, entstehen unter der Einwirkung von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure auf Morphin in Gegenwart von Schwefelsäure die Verbindungen $C_{28}H_{34}N_2O_8$, $C_{30}H_{38}N_2O_{10}$ und $C_{32}H_{42}N_2O_{12}$; andere wasserentziehende Agentien, wie Chlorzink, bewirken dieselbe Reaktion. Diese drei Körper geben bei mässiger Oxydation eine blaue krystallisierte Verbindung, welche die Verf. Morphinblau nennen. Drei analoge Verbindungen entstehen, wenn man das Morphin durch Kodein ersetzt; auch diese geben bei der Oxydation einen krystallisierten blauen Körper. Um Morphinblau zu erhalten, löst man eins der erwähnten drei Derivate in Kalilauge und leitet einen Luftstrom ein. Nach Verlauf von 2—3 Tagen, wenn die Flüssigkeit keinen Sauerstoff mehr absorbiert, wird mit Salzsäure in leichtem Ueberschuss neutralisiert, wobei blaue Flocken ausfallen, die man wäscht und in der Luftleere trocknet,

worauf man mit feinem Sand zerreibt und mit siedendem Chloroform extrahiert, aus welchem der blaue Farbstoff beim freiwilligen Verdunsten krystallisiert. Mit dem Morphinblau entstehen gleichzeitig Fettsäuren, von denen ich die Ameisensäure nennen will. Die Formel des bei 120—125° getrockneten Morphinblaus ist $C_{26}H_{22}N_2O_4$. Der bei 100° getrocknete Körper enthält 1 Mol. H_2O. Wie ermittelt wurde, absorbiert jedes Molekül der drei oben genannten Verbindungen 2 O_2, um 1 Mol. Morphinblau zu bilden. Eine Giftwirkung besitzt das Morphinblau, so viel ich weiss, nicht. Die Entstehung des Morphinblaus bildet nach den genannten Autoren eine äusserst empfindliche Reaktion zur Entdeckung von Spuren Morphin, die sogar selbst in Gegenwart organischer Stoffe nachgewiesen werden können. Das Morphinblau krystallisiert in Prismen, ist rot im durchfallenden, blau im reflektierten Lichte und ohne Wirkung auf polarisiertes Licht. Die Krystalle schmelzen bei hoher Temperatur zu einer blauen Flüssigkeit. Sie sind unlöslich in Wasser, wenig löslich in Alkohol, sehr löslich in Aether und Chloroform. Beiden Lösungsmitteln entziehen alkalische Flüssigkeiten das Morphinblau, wobei sie sich blau färben; letzteres giebt nämlich mit den Alkalien Salze, deren Lösungen blau gefärbt und an der Luft wenig veränderlich sind. Ueber ein mit dem Morphinblau nicht zu verwechselndes Morphinviolett verweise ich auf die Angaben von Cazeneuve. Für die gerichtliche Chemie hat die Morphinblaureaktion bisher keine Verwendung gefunden.

Von anderen Reaktionen auf M., welche in den letzten Jahren eine Rolle gespielt haben, seien noch die folgenden genannt:

Ein Gemisch von Kupfersulfat und Ferricyankalium wird nach Reichard von M. tief braunrot gefärbt, da sich Ferrocyankupfer bildet.

Nach Lamal färbt sich M., wenn es mit Uranacetat auf dem Wasserbade eingedampft wird, rotbraun. Säuren wirken entfärbend; Aetzalkalien färben tiefrot. Aloy nimmt neutralisiertes Urannitrat, welches dabei auch ohne KOH rot gefärbt wird.

Nach Lloyd färbt sich M. mit Hydrastin und konz. Schwefelsäure rosa bis blauviolett.

Ein Gemisch von arsensaurem Natrium und von konz. Schwefelsäure wird von M. schmutzigviolett, meergrün und nach dem Erwärmen blauviolett gefärbt. Nach dem Abblassen ruft Wasserzusatz von neuem Färbung hervor. Nach Rosenthaler & Türk reagieren mit diesem Gemisch fast alle Opiumbasen sowie die künstlichen Derivate des M.

Nach Reichard kann man bei Anwesenheit von konz. Schwefelsäure statt Molybdänsäure (Fröhde) und Vanadinsäure (Mandelin) auch Wolframsäure, Chromsäure und namentlich Titansäure zu Farbenreaktionen verwenden, da alle diese Substanzen reduziert werden.

Nach Gabutti geben Chloral und Bromal bei Anwesenheit von konz. Schwefelsäure in der Wärme mit M. eine Violettfärbung.

Versetzt man das in konz. Salzsäure gelöste M. mit einer geringen Menge konz. Schwefelsäure und erhitzt das Gemisch auf dem Oelbade auf 120°, so tritt nach Pellagri Purpurfärbung ein. Fügt man nach dem Verdunsten der Salzsäure noch eine weitere Menge derselben hinzu und neutralisiert schliesslich mit Natriumbikarbonat, so tritt Kirschrotfärbung ein, die auf Zusatz von Jod in Jodwasserstoffsäure in Grün übergeht. Diese Reaktion beruht auf Apomorphinbildung und ist auch dem Kodein eigen.

Versetzt man M. in schwefelsaurer Lösung mit Kupfersulfat, so entsteht nach Reichard eine Dunkelviolettfärbung.

Versetzt man eine schwefelsaure Lösung von M. mit Bleisuperoxyd und schüttelt 6—8 Minuten, so entsteht nach Fleury Rosafärbung. Setzt man zum Filtrate Ammoniak, so entsteht eine kastanienbraune Färbung, welche von der gebildeten Protokatechusäure bedingt wird.

Die quantitative Bestimmung des M. wird durch Wägung des nach den oben (S. 991) angegebenen Regeln gewonnenen Alkaloides ausgeführt. Zur Kontrolle kann man die gewogene Substanz auflösen und mittels Kaliumjodat und arseniger Säure oder mittels Silber nach Reichard massanalytisch bestimmen. Die Einzelheiten der Methodik müssen im Original nachgelesen werden. Gegen die Silbermethode sind von mehreren Seiten Einwände erhoben worden, jedoch lassen diese sich erledigen.

Lit. Die auf den Nachw. von M. bezüglichen wichtigeren Arbeiten bis 1894 sind eingehend besprochen und aufgezählt bei Ed. Marquis, Ueber den Verbleib

des M. im tierischen Organismus. Diss. Dorpat 1896; Dorp. Arb. **15**, 1896, p. 118. — Lamal, Chem. Cbl. 1894, II, p. 602. — G. Bruylants, Ann. de Pharm. 1895, I, p. 65; Journ. de Pharm. et de Chimie 1895, I, p. 444 (Modifikation der Husemannschen Reaktion). — J. B. Nagelvort, Americ. Journ. of Pharm. **68**, 1896, p. 374. — Ed. Schaer, Archiv der Pharmazie **234**, 1896, p. 348. — Russwurm, Pharm. Centralhalle 1899, p. 36. — Faust, Arch. exp. Path. u. Pharm. **44**, 1900, p. 217. — Cloetta, ebenda Bd. **50**, 1903, p. 453. — Alex. Babel, ebenda Bd. **52**, 1905, p. 262. — F. Wirthle, Chem.-Ztg. 1901, p. 291 (Empfehlung des Reagens von Marquis). — G. Fleury, Chem. Cbl. 1901, II, p. 1370. — Autenrieth, Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 1901, Nr. 9 (Nachw. im Harn). — C. Reichard, Chem.-Ztg. 1900. p. 1061 u. 1901, p. 323; Chem. Cbl. 1901, I, p. 67 u. 1177. — W. Autenrieth, Ap.-Ztg. 1902, Nr. 4; Ber. d. Deutsch. Pharm. Ges. 1901, p. 494. — N. A. Orlow, Chem.-Ztg. 1902, Rep. p. 164 (Bestätigung von Lamal). — Gabutti, Bollet. Chim. Farm. **42**, 1903, p. 481. — Alb. Wangerin, Pharm. Ztg. 1903, 21. Jan. (über die Lloydsche Reaktion). — M. Totze, Chem.-Ztg. 1903, Nr. 101. — Kley, Rec. trav. chim. des Pays-Bas **22**, 1903, p. 367 (Nachw. der Opiumalkaloide mit Hilfe des Polarisationsmikroskopes). — C. Mai, Chem. Cbl. 1903, I, p. 99. — C. Reichard, Pharm. Ztg. 1904, Nr. 50, p. 523 (Formaldoximschwefelsäure als Reagens). — Derselbe, ebenda 1904, Nr. 29, Nr. 80 u. p. 855. — Anna Tuschnow-Philippoff, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 183 (Verhalten der Mekonsäure, Komensäure und Komenaminsäure im Organismus). — M. Bakunin, Chem. Cbl. 1904, I, p. 1162 (ein Teil des Tieren eingespritzten M.s wird nie wiedergefunden). — L. Rosenthaler & F. Türk, Ap.-Ztg. 1904, Nr. 23. — E. Wörner, Pharm. Ztg. 1904, Nr. 60, p. 628. — G. Fendler, Ap.-Ztg. 1905, Nr. 79 (Nachw. von Formaldehyd). — H. Wefers-Bettink, Pharm. Weekbl. 1905, Nr. 14. — G. Bernström, Pharm. Ztg. 1905, p. 959 (Kritik der M.-Bestimmungsmethoden im Opium). — E. Mallinckrodt & E. A. Dunlop, Journ. Americ. Chem. Soc. **27**, 1905, p. 946 (über Mekonsäure). — E. Gérard, Deléarde & Ricquet, Journ. de Pharm. et de Chim. **21**, 1905, p. 49. — Walther L. Halle, Chem.-Ztg. 1905, Nr. 98, p. 1264 (gute Uebersicht über sämtliche neue chemische Arbeiten, welche die Struktur des Morphins betreffen; mit Lit.).

11. Derivate und Nebenalkaloide des Morphins.

Wir können nur in gedrängter Kürze die toxikologisch wichtigsten Derivate des Morphins und die Nebenalkaloide desselben im Opium hier besprechen. Wie ich schon S. 966 gesagt habe, sind im Opium etwa 20 Alkaloide enthalten, welche chemisch in zwei Gruppen zerfallen, nämlich in die der Phenanthrenderivate und in die der Isochinolinderivate. In die Gruppe der Phenanthrenderivate gehören ausser dem Morphin nur das Kodein und Thebain sowie die künstlich daraus dargestellten Stoffe Oxydimorphin, Heroin, Dionin etc. Die wichtigsten Vertreter der Isochinolinabkömmlinge sind Papaverin und Narkotin. An diese zwei Alkaloide gliedern sich chemisch eine Anzahl Basen aus dem S. 518 bereits besprochenen Schöllkraut sowie aus den Wurzelknollen des Hohlwurz, Corydalis cava (Fumariaceae), an, von denen ich namentlich das Corydalin nenne. Auch das weit verbreitete Berberin sowie das Hydrastin müssen dem Papaverin und Narkotin in chemischer Hinsicht angereiht werden. Was die Abscheidung der Opiumalkaloide aus dem Opium beim Gange der Analyse anlangt, so lassen sich Narkotin und Thebain schon mittels Benzol alkalisch ausschütteln; Papaverin und Narcein gehen in Chloroform sowohl aus alkalischer als aus saurer Lösung über. Kodein geht beim alkalischen Ausschütteln in Aether über, wofern es nicht schon in das Benzol übergegangen ist. Auf Grund rein pharmakologischer Eigenschaften

teilt H. Meyer die Opiumbasen und die ihnen verwandten Stoffe in drei Gruppen. In die erste, welche er Morphingruppe nennt, rechnet er ausser dem Morphin auch das Chelidonin und Homochelidonin. Die zweite, welche er wie vor ihm v. Schroeder Kodeingruppe nennt, soll ausser dem Kodein das Papaverin, Laudanosin, Narkotin, Hydrokotarnin, Sanguinarin, Thebain, Laudanin und Hydrastin umfassen. In die dritte oder Protopingruppe rechnet er das Protopin, β-Homochelidonin und Cryptopin. Das Protopin kommt in den beiden Familien der Papaveraceen und der Fumariaceen vor. Aus ersterer Familie nenne ich ausser Papaver somniferum noch Chelidonium, Sanguinaria, Eschholtzia und Bocconia s. Macleya; von der zweiten Familie sind Diclytra spectabilis, Dicentra formosa und Adlumia cirrhosa zu nennen. Vielleicht ist auch das Fumarin des Erdrauchs, Fumaria officinalis L., mit dem Protopin identisch.

1. Das **Oxydimorphin** $C_{34}H_{36}N_2O_6$ findet sich im Opium nur spurweis oder gar nicht, bildet sich aber bei Zusatz von Ferricyankalium zu Morphinlösungen und scheint nach einigen Autoren auch im Organismus aus Morphin durch Oxydation sich bilden zu können; es wurde daher oben (S. 971) schon erwähnt. In reinem Zustande ist es in Wasser unlöslich, bildet keine Salze und wird bei innerlicher Darreichung kaum resorbiert. Ich fand es sowohl innerlich als subkutan (in Schüttelmixtur) in sehr grossen Dosen bei verschiedenen Tierklassen, wie schon Magendie, Tóth etc., unwirksam. Die gegenteiligen Angaben sind unrichtig. Es in Natronlauge gelöst einzuspritzen, ist nicht einwandfrei. Im Reagenzglase bildet es sich nach Bougault aus Morphin auch durch pflanzliche Oxydasen, z. B. durch den Saft von Russula delica.

Nachw. Mit dem Reagens von Marquis färbt sich Oxydim. nicht, wie man nach den Angaben von Bougault denken sollte, grün, sondern intensiv gelbrot. Reibt man nach Warnecke pulverisiertes Oxydim. mit 2 Tropfen Natriumhypochloritlösung in der Reibschale an, so tritt Safranfärbung und bei Zusatz von konz. H_2SO_4 Smaragdgrünfärbung ein. Morphin wird dabei nicht auffallend verändert; Kodein wird dabei himmelblau. 1 mg Oxydim., mit 8 Tropfen konz. Schwefelsäure angerieben, färbt sich gelblich; vorsichtig 5 Minuten wie oben erwärmt, wird es intensiv grün, nach dem Erkalten durch Zusatz von 10 Tropfen Wasser rosarot; mit weiteren 10 Tropfen in ein Proberöhrchen gespült und bis zur Entfärbung mit ca. 40 Tropfen Wasser versetzt, trübt es sich durch Ausscheidung von sogenanntem Oxydimorphinsulfat. Man teilt wieder in drei Portionen. Die erste färbt sich durch tropfenweise zugesetzte konz. Salpetersäure (10 bis 20 Tropfen) dunkelviolett, die zweite durch 1 Tropfen Natriumnitritlösung ebenso, die dritte durch 1 Tropfen Lösung von Natr. hypochloros. gleichfalls dunkelviolett, wird aber auf weiteren Zusatz allmählich entfärbt. Donath hat diese Probe nur in einigen unwesentlichen Punkten modifiziert. Zum Ausschütteln des Oxydim. eignet sich am besten stark ammoniakalischer Isobutylalkohol. Nach Marmé & Diedrich geht das intravenös eingespritzte Oxydim. durch Harn und Darmdrüsen aus dem Organismus fort. Nach Eliassow und nach Burkart giebt der Harn der Morphinisten und der mit Morphin vergifteten Tiere eine Reaktion mit Fröhdes Reagens, welche von der des Morphins entschieden abweicht. Schmiedeberg & Takahaschi, welche den mehrmonatlichen Harn einer von mir behandelten Morphinistin 1886 eingehend untersuchten, fanden darin ebenfalls eine Substanz, welche mit Fröhdes Reagens sich nicht wie Morphin verhielt, und die sie für Oxydim. erklärten. Nach Marquis war dies aber umgewandeltes Morphin. — Lässt man Morphinlösung mit NH_3 versetzt stehen, so bildet sich vorübergehend Oxydim. und dann weitere Zersetzungsprodukte.

Lit. Hesse, Ann. d. Chem. Bd. **141**, 1867, p. 87; Bd. **222**, 1884, p. 234; Bd. **235**, 1886, p. 229. — Polsdorff, Chem. Ber. Jg. **13**, 1880, p. 91; Arch. der

Pharmazie Bd. **217**, 1880, p. 401. — Burkart, siehe oben. — Georg Diedrich, Ueber Oxydimorphin und seine Wirkungen auf den Organismus. Diss. Göttingen 1883. — Marmé, siehe oben. — J. Donath, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **33**, 1886, p. 559. — Herm. Warnecke, Pharm. Ztg. 1886, Nr. 71; 1889, Nr. 5—6. — Ludw. Tóth, Orvosi Hetilap 1890, Nr. 19. — A. Puschmann, Ueber Oxydimorphin und seine Wirkung auf den tier. Organismus. Diss. Göttingen 1895. — J. Bougault, Compt. rend. **134**, 1902, p. 1361.

2. **Morphinätherschwefelsäure** ist von Baumann künstlich dargestellt worden, während sie im Organismus sich nach Stolnikow nicht bildet. Das Natriumsalz derselben fand Stolnikow in kleinen Dosen unwirksam; nach grossen Dosen sah er bei Tieren toxische und klonische Krämpfe eintreten. Stockmann & Dott dagegen fanden, dass kleine Dosen kodeinartig narkotisch wirkten. Um diesen Widerspruch zu lösen, habe ich mit Becker das Baumannsche Originalpräparat der Substanz einer nochmaligen Prüfung unterzogen und gefunden, dass sie analog dem Morphin, nur viel schwächer wirkt.

Nachw. Die Reaktionen der Morphinätherschwefelsäure ähneln denen des Morphins, nur giebt sie mit Eisenchlorid keine Blaufärbung. Sie bildet silberglänzende Nadeln, ist in Wasser, Alkohol, Aether kalt schwer löslich, löst sich aber in kochendem Wasser und in freien Alkalien. Chlorbaryum trübt die wässerige Lösung nicht.

Lit. Stolnikow, Z. f. physiol. Ch. Bd. 8, 1884, p. 235. — Ralph Stockman & D. B. Dott, Proceed. of the Royal Soc. of Edinburgh **17**, 1890, 26 sept.; Brit. med. Journ. 1890, 26 july, p. 189; Schm. Jb. Bd. **229**, 1891, p. 134. — Hg. Becker, Arch. internat. de Pharmacod. vol. **12**, 1904, p. 63.

3. Das Natriumsalz der **Morphoxyessigsäure,** welches die Firma Knoll & Comp. in Ludwigshafen durch Einwirkung von chloressigsauren Alkalien auf alkoholisches Morphinalkali für uns darzustellen die Güte hatte, zeigt wie das morphinätherschwefelsaure Natrium stark abgeschwächte Morphinwirkungen auf Tiere und wurde von Menschen gut vertragen.

Lit. Chem.-Ztg. 1900, p. 1141. — A. C. Barnes, Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 68. — Becker, Arch. internat. de Pharmacod. vol. **12**, 1904, p. 68.

4. Der **Methyl-** und **Aethylester der Morphoxyessigsäure** bewirken nach Barnes und nach Becker Steigerung der Reflexerregbarkeit und Tetanus, aber keine Narkose. Nach Aug. Schmidt wirkt Blutserum und Lebersaft spaltend auf diese Ester und entgiftet sie dadurch. Bei Injektion kleiner Dosen geht dieser Prozess auch im Organismus vor sich.

Lit. Barnes, siehe oben. — Becker, siehe oben. — Aug. Schmidt, Eine Entgiftung durch Abspaltung der Methyl- und Aethylgruppe im Organismus. Diss. Heidelberg 1901.

5. Ein von Merck auf synthetischem Wege aus Morphin dargestelltes **Morphinglykosid,** welches ich durch Kimura prüfen liess, wirkte in Form seines salzsauren Salzes auf Hunde krampferregend, aber nicht narkotisch. Im Organismus scheint es gespalten zu werden. Auf Katzen ist die erregende Wirkung im Gegensatz zu der des Morphins recht gering.

Lit. Kimura, Arch. internat. de Pharmacodyn. **12**, 1904, p. 93.

6. Das **Morphinbrommethylat** $C_{18}H_{22}NO_3Br + H_2O$ hat nach in meinem Institute von Wörner angestellten Versuchen eine viel schwächere Wirkung als Morphin und wird im Gegensatz zum Morphin rasch und reichlich durch den Harn ausgeschieden. Die Anlagerung der Methylgruppe an das tertiäre N-Atom des Morphins wirkt danach also weitgehend entgiftend. — Zum Nachweis eignet sich das Reagens von Marquis vorzüglich.

Lit. E. Wörner, Riedels Berichte Jg. 1905, p. 27.

7. Das von Jul. Schmidt dargestellte [3-]**Amidophenanthren** und [9-]**Amidophenanthren** fand Becker in meinem Institute ziemlich wirkungslos. Da man jetzt im Phenanthren den wirksamen Komplex des Morphins erblicken will, sind diese Versuche nicht ohne Interesse.

Lit. J. Schmidt, Chem. Ber. Jg. **34**, 1901, p. 1461 u. 3531. — Hg. Becker, Arch. internat. de Pharmacod. **12**, 1904, p. 92.

8. Das **Morpholin** und **Methylmorpholin** sind wirkungslos. Das **Phenylmorpholin** von Knorr sollte in seinen Wirkungen an das Morphin erinnern. Diese Annahme hat sich jedoch als unrichtig herausgestellt.

Lit. L. Knorr, Chem. Ber. Jg. **22**, 1889, p. 2085.

9. Frisch dargestelltes salzsaures **Methylphenmorpholin** wirkt, wie ich durch Becker habe darthun lassen, in beträchtlichem Grade hämolytisch. Irgend welche für Morphin spezifische Wirkungen besitzt auch dieses nicht. Mit dem Reagens von Marquis färbt es sich intensiv rot.

Lit. Hg. Becker, Arch. internat. de Pharmacod. **12**, 1904, p. 73.

10. Das **Morphigenin** oder [9-]**Amino**-[10-]**Oxyphenanthren** ist nach Vahlen der im Morphium steckende, die narkotische Wirkung bedingende Kern. Ein noch stärker narkotisch wirkendes Derivat desselben, das **Methyldiphenylenimidazol,** wird von Vahlen als **Epiosin** bezeichnet. Gegen diese Angaben ist namentlich von Pschorr sowie von Bergell & Pschorr Einwand erhoben worden. Näher auf diese verwickelte Streitfrage einzugehen, ist hier nicht der richtige Ort, da beide Stoffe für die praktische Toxikologie noch keine Bedeutung erlangt haben.

Lit. E. Vahlen, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 368; Chem. Ber. **35**, 1902, p. 3044. — R. Pschorr, Chem. Ber. Jg. **35**, 1902, p. 2732. — P. Bergell & R. Pschorr, ebenda Jg. **36** 1903, p. 16. — E. Vahlen, Z. f. physiol. Ch. Bd. **39**, 1903, p. 95. — P. Bergell & R. Pschorr, ebenda Bd. **40**, 1904, p. 572 (Vahlens Epiosinchlorid war unrein).

11. Das α- und das β-**Methylmorphimethin**, denen beiden die Formel $C_{19}H_{23}NO_3$ zukommt, und die von Knorr als optisch isomer erkannt worden sind, wurden von Heinz auf ihre Wirkungen geprüft. Sie wirken qualitativ gleich; quantitativ wirkt die α-Verbindung stärker. Sie besitzen beide weder schmerzstillende noch schlafmachende noch krampferregende Wirkung, noch wirken sie auf die Pupille geeigneter Tiere wie Morphin. Sie setzen den Blutdruck herab und schwächen

das Herz. Irgend welche Aehnlichkeit mit Morphin zeigt das Wirkungsbild also nicht.

Lit. L. Knorr, Chem. Ber. Jg. **27**, 1894, p. 1144.

12. Das jetzt meist synthetisch dargestellte **Kodein** ist $C_{17}H_{17}NO<^{O.CH_3}_{OH}$, d. h. der **Methylester des Morphins.** Der entsprechende **Aethylester** $C_{17}H_{17}NO<^{O.C_2H_5}_{OH}$ findet sich nicht im Opium, lässt sich aber leicht darstellen und wird als **Dionin** in den Handel gebracht. Die Wirkung beider Substanzen in therapeutischen Dosen auf den Menschen ist eine beruhigende und hustenstillende. Diese Wirkung ist aus Tierversuchen nicht zu ersehen, so dass z. B. v. Schroeder bei eingehenden Versuchen über Kodein zu dem Ergebnis kam, dass es „auch nicht entfernt dem Morphin an die Seite zu setzen und aus dem Arzneischatz zu streichen ist". Ich sah bei tausendfältiger vorsichtiger Anwendung desselben an Menschen niemals akute toxische Symptome und nie ein dem Morphinismus ähnliches chronisches Vergiftungsbild und halte es für eins der wohlthätigsten Arzneimittel für die Menschenpraxis. Vereinzelte akute Vergiftungen durch abnorm hohe Dosen sind natürlich vorgekommen, namentlich bei Selbstmordversuchen. So nahm eine 42jährige Hysterica auf einmal 25 Pillen zu je 0,02 Codeinum phosphoricum. Nach $^1/_2$ Stunde fiel sie um. Nach 1 Stunde kam es zu hochgradiger Unruhe, Scharlachrötung der Haut und der Augenbindehaut, Salivation und leichten Muskelzuckungen. Auf Druck und Stich erfolgte keine Reaktion. Der Puls hatte eine Frequenz von 46; die Pupillen waren ad maximum erweitert. Die Atmung war so mangelhaft, dass künstliche Respiration eingeleitet, der Magen ausgewaschen und neun analeptische Injektionen gemacht werden mussten. Die Mydriasis hielt mehrere Tage an. Bei akut vergifteten Tieren tritt nach Högyes bilateraler horizontaler Nystagmus ein. Bei der genannten Patientin war davon nichts wahrnehmbar. Schroeder sah bei Hunden nach toxischen Dosen während der Krampfanfälle die Pupillen erweitert, in den Pausen aber verengt. Bei übermässigen wiederholten Dosen wollen Laborde, Spartling, Pelz und andere ein an Morphinismus erinnerndes, aber viel weniger schweres Vergiftungsbild in vereinzelten Fällen gesehen haben. Ich kann den Verdacht nicht unterdrücken, dass bei einzelnen dieser Patienten mit chronischem Kodeinismus ohne Vorwissen des Arztes auch Morphin gebraucht worden war. Kodeinexantheme sind von v. Essen, Pollak, Thibierge und Wolters beschrieben; sie sind aber viel seltener als die nach Morphin. Bei Tierversuchen sieht man ein sehr deutlich ausgebildetes Krampfstadium, welches auf Erregung des Rückenmarks und der Hirnrinde beruht. Ebensowenig bezw. ebenso selten wie beim Menschen kommt es beim Tier zu einem dem Morphinismus entsprechenden Kodeinismus; Bouma vermochte daher bei chronisch vergifteten Hunden keine Zunahme der Kodeinzerstörung nachzuweisen. Die Ausscheidung des Mittels erfolgt durch Harn und Kot, hauptsächlich durch den ersteren. Bei Versuchen mit Gehirnzellenbrei ergab sich, dass Kodein im Gegensatz zum Morphin von diesen Zellen zwar besser lipoid gelöst, aber weniger zum Verschwinden gebracht wird (Babel).

Nachw. Das Kodein wurde 1832 von Robiquet aus dem Opium abgeschieden und 1881 von Grimaux als Methyläther des phenolartigen Morphins erkannt. Es bildet farblose Krystalle, die 1 Mol. Wasser enthalten, aber schon bei 100° wasserfrei werden. In Wasser, Alkohol und Aether ist es leichter löslich als Morphin. Die Löslichkeit in Wasser beträgt bei 15° C. 1 : 118. Beim Trocknen bei 120° zersetzt es sich unter Gewichtsverlust. In wässeriger Ammoniakflüssigkeit löst es sich, in KOH und NaOH aber nicht. Es kann aus alkalischer Lösung mit Aether ausgeschüttelt werden. Das Dionin ist in Wasser und Alkohol leichter löslich als das K. Da das K. das freie Phenolhydroxyl nicht mehr besitzt, zeigt es auch keine Blaufärbung mit Eisenchlorid. Konz. Schwefelsäure löst es kalt ohne Färbung, beim Erwärmen unter Zusatz einer verschwindend kleinen Menge von Eisenchlorid aber blau. Fröhdes Reagens färbt gelb, grün und endlich schön blau. Vanadinschwefelsäure wirkt ebenso. Das Reagens von Marquis färbt blauviolett. Das Spektroskop zeigt ein dem des Morphin ähnliches Absorptionsband (Kobert). Bringt man zur Lösung von Kodein in konz. H_2SO_4 2 Tropfen Zuckerlösung und erwärmt, so tritt Purpurrotfärbung ein. Aus Jodsäurelösung wird kein Jod abgespalten; das Reagens von Brouardel & Boutmy wird nicht gebläut. Chloralschwefelsäure und Bromalschwefelsäure färben Kodein und Dionin in der Wärme blaugrün, während Heroin dabei braunrot wird.

Lit. Grimaux, Compt. rend. **92**, 1881, p. 1140 u. 1228; **93**, 1881, p. 67, 217, 591. — v. Schroeder, Arch. exp. P. **17**, 1883, p. **111** (hier auch die ältere Lit.). — Högyes, ebenda Bd. **16**, 1883, p. 99. — Guido Reiner, Ther. Mh. 1889, p. 393 u. 456 (Zusammenstellung). — Stockman & Dott, Proceedings of the Royal Soc. of Edinburgh **17**, 1890; Brit. med. Journ. 1890, II, p. 189. — H Meyer, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 397. — Medvei, Internat. klin. Rundschau 1892, Nr. 32 (Verg.). — Tauber, Ueber das Schicksal des Kodeins im tierischen Organismus. Diss. Strassburg 1892. — Neumann, Untersuchungen über die Ausscheidung des Morphins und Kodeins bei Kaninchen. Diss. Königsberg 1893 (im Harn u. Kot kein Kodein). — Alois Pollak, Ther. Mh. 1893, p. 545 u. 599 (Pupillenerweiterung beim Menschen). — Aug. Berkholz, Exp. Studien über die Wirk. des Physostigmins, Santonins, Kodeins, Kokains etc. auf die psychomotorische Zone der Grosshirnrinde. Diss. Dorpat 1893. — W. Göhlich, Mitteil. aus dem Laborat. von E. Schmidt in Marburg Nr. 18, 1893 (Chemisches). — Spartling, Inn. Cbl. 1894, p. 254. — v. Essen, Ther. Mh. 1894, p. 421. — M. Wolters, Deutsche Praxis 1902, Nr. 23. — Jak. Bouma, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 353. — Alex. Babel, ebenda Bd. **52**, 1905, p. 265. — Pelz, D. m. W. 1905, Nr. 22. — Der Prospekt der Firma Merck über Dionin zählt über 100 Arbeiten auf, auf die ich hiermit verweise.

13. **Oxykodein** ist ein von Knorr & Ach dargestelltes, unter Einwirkung von Chromsäure in schwefelsaurer kalter Lösung aus Kodein entstehendes Umwandlungsprodukt von der Formel $C_{18}H_{21}NO_4$. Es zeigt beim Auflösen in H_2SO_4 sehr schöne Rotfärbung. Ueber seine Wirkung ist mir nichts bekannt. Lässt man bei der Darstellung die Mischung sich erwärmen, so entsteht **Kodeinon** nach der Formel:

$$\underset{\text{Kodein}}{C_{18}H_{21}NO_3} + O = \underset{\text{Kodeinon}}{C_{18}H_{19}NO_3} + H_2O.$$

Die Krystalle desselben färben sich am Licht rosenrot und sind schwer löslich. Das Mittel verursacht auf der Haut starke Anschwellung und Rötung, namentlich im Gesicht.

Lit. Knorr & Ach, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 3067.

14. Als **Heroin** wird das **Diacetylmorphin** $C_{17}H_{17}NO{<}^{O.CO.CH_3}_{O.CO.CH_3}$ bezeichnet. Es ist in Wasser im Gegensatz zum Dionin schwer löslich. Auch in kaltem Alkohol löst es sich wenig, in heissem dagegen reichlich. In Chloroform und Benzol ist es sehr leicht, in Aether nur schwer löslich. Das Heroinum hydrochloricum ist in Wasser leicht löslich, wird aus dieser Lösung durch Aetzalkalien, Ammoniak

und kohlensaure Alkalien gefällt, um durch einen Ueberschuss der beiden erstgenannten wieder gelöst zu werden. Zu therapeutischen Zwecken ist sowohl das freie als das salzsaure Heroin von Dreser empfohlen worden. Beide müssen als heroische gefährliche Arzneimittel bezeichnet werden, welche nur in milligrammatischen Dosen in Anwendung kommen sollten. Bei vergleichenden Versuchen mit Morphin, Kodein, Dionin und Heroin fand Babel, dass von allen vier Alkaloiden das Heroin die grösste Affinität zum Gehirn hat. Die Lipoidlöslichkeit ist nach Babel relativ gross, nach anderen Autoren aber sehr klein. Die kleinste für den Menschen wirksame Dose liegt sehr nahe neben der toxischen (Harnack, Santesson). Weinzieher sah bei einer Frau nach nur 0,01 g Heroin 52stündigen Schlaf und Pupillenerweiterung eintreten. Soles sah nach 0,167 g bei einer Frau hochgradigen Schwächezustand, starke Miosis und Sehstörungen, Pulsverlangsamung, Sinken der Temperatur und Krämpfe der Extremitäten. Die mehrfache subkutane Einspritzung von Heroin führt sehr leicht zu einem dem Morphinismus analogen Zustande, den man als Heroinismus bezeichnet. In einem solchen von Comar & Bovat beschriebenen Falle verbrauchte der Kranke schliesslich 2,8 g Heroin täglich. Die Folge davon war hochgradige Nervenschwäche und Willenlosigkeit; das Allgemeinbefinden war ein jämmerliches; Herz und Nieren funktionierten nur noch mangelhaft. Bei der akuten Vergiftung erfolgt der Tod durch frühzeitige Atemlähmung.

Nachw. Das Heroin lässt sich mittels Benzol oder Chloroform aus alkalischer Lösung leicht ausschütteln. Kocht man den Verdunstungsrückstand mit verd. Schwefelsäure, so wird Essigsäure abgespalten. Diese wird abdestilliert, nach den S. 93 gegebenen Regeln nachgewiesen und der Destillationsrückstand auf Morphin geprüft. Wie ich seinerzeit angegeben habe, wird Heroin durch das Reagens von Marquis erst rot, dann rotviolett und zuletzt blauviolett gefärbt und vor dem Spektralapparat sieht man eine bandartige Auslöschung des Orange und Gelb. Mit Eisenchlorid giebt Heroin keine Färbung und mit Jodsäure keine Jodabspaltung. Konz. Salpetersäure wirkt auf Heroin in der Wärme bläuend (Zernik).

Lit. Dreser, Ther. Mh. 1898, p. 509. — Harnack, M. m. W. 1899, Nr. 27 u. 31. — Dreser, ebenda Nr. 30. — Santesson, ebenda Nr. 42 u. 52. — Eulenburg, D. m. W. 1899, Nr. 12. — Wesenberg, Pharm. Ztg. 1898, Nr. 96 (Nachw.). — Goldmann, Allgem. med. Centr.-Ztg. 1899, Nr. 33 (Nachw.). — Kobert, Apoth.-Ztg. 1899, Nr. 37, p. 259. — C. G. Santesson, Pflüg. Arch. Bd. **81**, 1900, p. 349. — Weinzieher, Wratsch Jg. **20**, 1900, p. 748. — C. R. Marshall, Brit. med. Journ. 1902, 18 oct. — Maguat, Blondel, Burlureaux, M. m. W. 1903, p. 1709 (Heroinismus). — Comar & Borat, ebenda 1904, p. 2312. — Alex. Babel, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 270.

15. Als **Peronin** wird von v. Mering das **Benzylmorphin** $C_{17}H_{17}NO\langle{}^{O \cdot C_6H_5 \cdot CH_2}_{OH}$ bezeichnet. Es wirkt ähnlich wie Dionin. Toxikologische Bedeutung hat es nicht.

16. Das **Apomorphin** $C_{17}H_{17}NO_2$, welches aus dem Morphin unter der Einwirkung von konz. Mineralsäuren durch Abspaltung von Wasser nach der Formel

$$C_{17}H_{19}NO_3 = C_{17}H_{17}NO_2 + H_2O$$

entsteht, hat gar keine narkotischen Wirkungen mehr. Schon daraus kann man ersehen, dass es sich nicht um einfache innere Anhydrid-

bildung handeln kann. In der That hat man vor kurzem nachweisen können, dass bei der Apomorphinbildung eine für die Wirkung schwerwiegende Umlagerung im Molekül stattfindet, die in einer Aufspaltung und Wiederschliessung des wichtigsten Ringes besteht; dabei wird aus diesem zeitweise als Oxazinring erklärten Ringe ein hydrierter Chinolinring. Das Apom. veranlasst an Säugetieren anfangs hochgradige centrale Erregung, die sich in Zwangsbewegung, Tobsucht, Reizungsmydriasis sowie in epileptiformen Anfällen aussprechen kann, mit darauf folgender Lähmung des Gehirns und der Medulla oblongata. Bei den an Menschen angewandten Dosen kommt von den centralen Reizungserscheinungen nur Erbrechen zu stande. Als Nachwirkung bleibt gelegentlich eine auffallende Schwäche der Muskelsubstanz aller Skelettmuskeln zurück, die für Brechmittel nach Harnacks Untersuchungen charakteristisch ist. Eigentliche Vergiftungen von Menschen durch Apomorphin sind selten. In einem von Wertner beschriebenen Falle hatte ein Mann 0,2 g eingenommen, bekam mehrfach Ohnmachten, Atembeklemmung und Erstickungsgefühl, bis plötzlich reichliche Expektoration eintrat und die Beklemmung verschwand. Loeb sah schon nach 8 mg einer 8 Wochen alten Lösung binnen 13 Minuten starken Schwindel, Zusammensinken, Totenblässe, kalte Schweisse und Röcheln eintreten. In einem von Binz angeführten Falle führten $4^1/_2$ mg bei einem Skoliotischen binnen 7 Minuten letal endenden Kollaps herbei, ohne dass die Sektion anatomische Veränderungen aufzuweisen im stande gewesen wäre. Das deutsche Arzneibuch erlaubt 20 mg; ich habe meinen Schülern auf Grund meiner Versuche, die eine spezifische Empfindlichkeit mancher Menschen für dieses Mittel darthun, stets empfohlen, sich mit der Hälfte dieser Dose zu begnügen. Mir ist kein Fall vorgekommen, wo 10 mg nicht genügt hätten, Erbrechen hervorzurufen. Der Tod erfolgt durch Lähmung der medullaren Centren; bei Menschen mit krankem Herzen kann aber auch dieses das primum moriens sein. Die verschiedenen Tierklassen verhalten sich dem Apom. gegenüber nicht gleichartig. Hunde erbrechen schon nach 0,0001 g subkutan, sterben aber selbst nach 2,0 g nicht, sondern sind nur längere Zeit wie narkotisiert und gelähmt. Katzen brauchen eine viel grössere Dose, um zu erbrechen, als Hunde, nämlich 0,02—0,05 g subkutan; per os bleibt selbst 0,1 g meist wirkungslos. Bei 0,8 subkutan erfolgt kein Erbrechen mehr, wohl aber Schreckhaftigkeit, Krämpfe, Speichelfluss, Reizungsmydriasis. Schweine erbrechen nach Apom. überhaupt nicht; wiederholte Dosen von 1,0—2,0 monatelang bedingen zwar Bohrwut, begünstigen aber das Ansteigen des Körpergewichtes. Rinder und Pferde erbrechen nach Apom. ebenfalls nicht, werden aber sehr erregt. Manche Pferde sind wie manche Menschen spezifisch empfindlich und sterben schon an relativ kleinen Dosen von Apom. — Wie Bergell & Pschorr nachgewiesen haben, hängt die emetische Wirkung des Apom. von der Intaktheit seiner beiden Hydroxylgruppen ab; Veresterung oder Aetherifizierung liefert Substanzen, denen die Brechwirkung fehlt.

Nachw. Das Apomorphin ist ein ungemein zersetzliches Alkaloid. Das offizinelle salzsaure Salz färbt sich schon bei Zutritt feuchter Luft grün; dasselbe gilt von den wässerigen Lösungen desselben. Auf quantitative Gewinnung aus Leichenorganen ist nicht zu rechnen. Qualitativ macht sich das

Apom. schon beim Verdunsten des Alkoholauszugs der Organe, falls andere Farbstoffe fehlen, durch seine grüne Farbe bemerkbar. Zum Ausschütteln kann sowohl Aether als Chloroform benutzt werden, nachdem man die wässerige Lösung kurz vorher mit Natriumbikarbonat alkalisch gemacht hat. Falls kein Morphin vorhanden ist, empfiehlt es sich, nach dieser Ausschüttelung einige Tropfen Ammoniak zuzusetzen und sofort mit Isobutylalkohol nachzuschütteln. Von Reaktionen ist zunächst die grüne Verfärbung, welche die verschiedensten Alkalien schon bei kleinen Mengen erzeugen, zu nennen. Salpetersäure färbt das Alkaloid blutrot. Mit überschüssiger Natronlauge versetzt, färbt sich die Lösung des Alkaloides erst purpurrot, dann schwärzlich. Wartet man, bis das durch Natriumkarbonat aus wässeriger Lösung der Salze frei gemachte Apom. grün geworden ist, und schüttelt nun mit Aether, so wird dieser rötlichviolett gefärbt. Schüttelt man mit Chloroform, so wird dieses blauviolett. Versetzt man die Lösung eines Apomorphinsalzes mit Natriumbikarbonat und alsdann mit 1—3 Teilen Jodtinktur, so tritt blaue bis smaragdgrüne Verfärbung ein; schüttelt man jetzt mit Aether aus, so färbt sich dieser violett. Versetzt man wässerige Apomorphinsalzlösung mit dem gleichen Volumen konz. Natriumnitritlösung und dann mit Eisessig, so färbt sich das Gemisch vorübergehend blutrot. Konz. Schwefelsäure, welche eine Spur Eisen enthält, färbt das Apom. namentlich beim Erwärmen blauviolett. Schwefelsäure, welche nitrose Dämpfe enthält, färbt blutrot. Fröhdes Reagens färbt dunkelgrün, Marquis Reagens schmutzigviolett. Wässerige Eisenchloridlösung färbt amethystfarben. Die dem Morphin zukommende Eigenschaft, Jod aus Jodsäure frei zu machen, besitzt das Apom. nicht; wohl aber teilt es die reduzierenden Wirkungen des Morphins für ein Gemisch von Eisenchlorid und Ferricyankalium. Auch auf ammoniakalische Silberlösung wirkt es reduzierend. Mit Uranacetatlösung färbt sich Apom. braun. Mit Benzol, Wasserstoffsuperoxyd und Kaliumdichromat geben Pilokarpin und Apomorphin eine Violettfärbung. Bei Apom. tritt diese Färbung auch ohne H_2O_2 auf, da das Dichromat schon allein für sich ein gefärbtes Oxydationsprodukt bildet. Setzt man z. B. zu einer alkohol. Lösung von Apom. nur einige Tropfen Kaliumdichromat, so wird die Färbung blau; in Wasser löst sich dieses Oxydationsprodukt saftgrün, in Benzol und Aether violett. Die S. 993 erwähnte Reaktion von Lloyd giebt das Apom. wie das Morphin; die Nuance der Färbung ist beim Apom. kirschrot.

Lit. Die ältere Lit. siehe in Harnack, Lehrb. p. 719 sowie in der unten citierten Schrift von Meder. — Aus dem Arch. f. exp. P. kommen folgende Arbeiten in Betracht: Bd. **2**, p. 254 u. Bd. **3**, p. 64 (Harnacks Versuche an Kalt- u. Warmblütern); Bd. **11**, p. 399 (Gasstoffwechsel); Bd. **13**, p. 379, Bd. **24**, p. 234 u. Bd. **25**, p. 450 (Froschherzversuche); Bd. **21**, p. 355 (Magenbewegung); Bd. **27**, p. 75 (Muskelwirk.); Bd. **35**, p. 189 (Einfluss der Körpertemp.); Bd. **35**, p. 418 (Ausscheidung in den Magen); Bd. **45**, p. 137 u. 150 (Einfluss der Asphyxie). — Loeb, B. kl. W. 1872, Nr. 33, p. 400. — Wertner, Pester med.-chir. Presse 1882. — A. Wangerin, Pharm. Ztg. 1902, Nr. 60, 61 u. 75 (Reaktionen). — Derselbe, ebenda 1903, Nr. 90, p. 913 (Antimonylapomorphin). — Bergell & Pschorr, Ther. der Gegenw. 1904, H. 6.

17. Das **Apokodein** (aus Kodein) wurde bisher in chemischer Hinsicht als das völlige Analogon des Apomorphins angesehen. Die Untersuchungen von E. Vongerichten & F. Müller haben diese Annahme als unhaltbar erwiesen. Beim längeren Erhitzen von Kodein mit Salzsäure bei 140—150° wird nämlich nicht nur 1 Mol. Wasser entzogen, sondern auch die Methylgruppe abgespalten:

$$\underset{\text{Kodein}}{C_{18}H_{21}NO_3} + \underset{\text{Salzsäure}}{HCl} = \underset{\text{Apomorphin}}{C_{17}H_{17}NO_2} + \underset{\text{Chlormethyl}}{CH_3Cl} + \underset{\text{Wasser}}{H_2O}.$$

Das bisherige Apokodein ist danach ein Gemenge von Stoffen, welches wohl stets Apomorphin enthält. Von Spezialuntersuchungen der Wirkungen desselben liegen die folgenden vor. Die erste, welche Guinard anstellte, ergab, dass das Apokodein die Absonderung von Speichel, Galle und Darmsaft anregt, aber kein Erbrechen macht, sondern dem

Kodein analog beruhigend, aber stärker als dieses wirkt; nur bei Katzen macht es nach diesem Autor keine Narkose, sondern heftige tetanische Krämpfe. Zu Guinards Angaben stimmt, dass Toy bei maniakalischen Anfällen Geisteskranker nach Einspritzung des Mittels niemals Erbrechen, wohl aber Beruhigung (und Stuhlgang) eintreten sah. Ich selbst habe mit Meder ein für unsere Versuche besonders sorgfältig von der Firma Merck dargestelltes salzsaures Apokodein benutzt, dessen Wirkungsbild mit dem von Guinard beschriebenen nicht übereinstimmte. Es wirkte ausnahmslos brechenerregend und niemals narkotisch. Ueberhaupt deckten sich qualitativ die Wirkungen unseres Apokodeins mit denen des Apomorphins; eine Ausnahme bestand nur insofern, als das Apomorphin subkutan keine lokalen Reizwirkungen entfaltet, während das Apokodein solche hervorrief. Quantitativ war die Wirkung des Apomorphins auf das Brechcentrum mehr als dreimal stärker als die des Apokodeins. Giraud erklärt das Apokodein für ein subkutanes Abführmittel; kodeinartige und apomorphinartige Wirkungen habe es nicht. Magnus & Kress wiesen nach, dass in der That das Apokodein den Auerbachschen Plexus erregt und dadurch Darmentleerung macht. An die Erregung schliesst sich aber eine Lähmung der Nerven und Muskeln an, die so stark ist, dass jetzt alle Erregungsmittel des Darmes unwirksam bleiben. Dixon, welcher gleichzeitig mit Giraud das Mittel untersuchte, schreibt ihm in kleinen Dosen nikotinartige und in grossen Dosen kurareartige Wirkungen zu.

Lit. L. Guinard, Lyon med. **25**, 1893, Nr. 21, 23, 29—33, p. 69, 145, 354, 391, 433, 463, 500; Bull. de thér. **62**, 1893, Nr. 32. — Toy, Semaine médicale 1895, p. 346. — Gerhard Meder, Untersuchungen über Apokodein und Vergleich der Wirkungen dieses Alkaloides mit denen des Apomorphins. Diss. Dorpat 1895 (mit Lit.). — E. Vongerichten & F. Müller, Chem. Ber. Jg. **36**, 1903, p. 1590. — G. Giraud, Du chlorhydrate d'apocodéine et de son action purgative en injections hypodermiques. Lyon 1903. — W. E. Dixon, Journ. of Physiol. **30**, 1903, p. 97. — R. Magnus, Pflüg. Arch. Bd. **108**, 1905, p. 70. — K. Kress, ebenda Bd. **109**, 1905, p. 10 des Abdrucks.

18. Als **Euporphin** wird das aus Aceton umkrystallisierte **Apomorphinbrommethylat**, welches 1 Mol. dem Krystallwasser entsprechendes Aceton enthält und der Formel $C_{18}H_{20}O_2NBr + C_3H_6O$ entspricht, bezeichnet. Es hat nach Michaelis brechenerregende Wirkung wie Apomorphin, gefährdet aber das Herz und das Allgemeinbefinden weniger als Apomorphin. Nach Versuchen Wörners in meinem Institute wird auch beim Morphin und Kodein durch Umwandlung in **Morphinbrommethylat** und in **Kodeinbrommethylat** die Giftwirkung für Katzen stark abgeschwächt. Das Kodeinbrommethylat wird im Handel als **Eukodin** bezeichnet. Merkwürdigerweise wird das Morphinbrommethylat nicht wie das Morphin hauptsächlich durch die Darmschleimhaut, sondern durch die Nieren ausgeschieden. Toxikologische Bedeutung haben die Brommethylate nicht. Zum Nachweis derselben kann das Reagens von Marquis benutzt werden.

Lit. Michaelis, Ther. der Gegenw. 1904, Nr. 6. — R. Pschorr & E. Winzheimer, Riedels Berichte Jg. 1905, p. 23. — E. Wörner, ebenda Jg. 1905, p. 27.

19. Ueber die chemischen Beziehungen des **Thebains** zum Morphin wurde S. 967 gesprochen. Hier sei nur kurz erwähnt, dass dieses

Alkaloid wie **Cryptopin, Laudanosin, Protopin, Tritopin** und andere Opiumbasen zu der dem Strychnin sehr nahestehenden Protopingruppe gehört. Das **Papaverin** und **Narkotin** rechnet Schmiedeberg wie v. Schroeder zur Kodeingruppe. Crawford & Dohme haben die Wirkungen des Narkotins, und zwar eines besonders reinen Präparates, auf Katzen, Hunde, Kaninchen und Menschen von neuem geprüft und gefunden, dass es ganz schwache narkotische Wirkungen hat. Bei innerlicher Darreichung wirkt es auf die Bewegungen der Eingeweide beruhigend. Es wird zum Teil durch den Harn, zum Teil durch die Darmdrüsen ausgeschieden. Bei Einspritzung ins Blut schwächt es das Herz und setzt dadurch den Blutdruck herab. Als Gift kommt es für den Menschen nicht in Betracht. Chemisch ist das Narkotin das Methoxylderivat des später zu besprechenden Hydrastins. **Hydrokotarnin** ist ein Spaltungsprodukt des Narkotins; es wirkt nach v. Schroeder erregend. Husfeld sah danach bei Tauben ebenfalls heftige Erregung, ja Tetanus eintreten. Das Narkotin hängt auch mit dem **Narcein** eng zusammen, denn Freund konnte das Narkotinmethyljodid glatt in Narcein umwandeln. Das Narcein besitzt nach v. Schroeder keinerlei Giftwirkungen. Im Gegensatz zur Unwirksamkeit des Narceins besitzt das unter dem Namen **Narcyl** in den Handel kommende salzsaure **Aethylnarcein** nach Martinet ausgezeichnete hypnotische und antispasmodische Wirkungen. Immerhin soll es in 10mal grösseren Dosen als Morphin ohne Schaden verwandt werden können. Das **Cotarnin**, welches Wöhler schon 1844 durch Einwirkung von Braunstein und Schwefelsäure auf Narkotin künstlich dargestellt hat, wirkt beim Vogel lähmend auf die Okulomotoriusendigungen im Sphinkter der Pupille und erweitert dadurch die Pupille dieser Tierklasse, wie Kurare es thut. Giftwirkungen entfaltet es am Menschen bei kleinen Dosen nicht, wohl aber wird ihm ein blutungstillender, bis jetzt nicht genügend erklärter Einfluss zugeschrieben. Daher kommt das salzsaure und das phthalsaure Salz in den Handel, ersteres als **Stypticin,** letzteres als **Styptol.** Uterusbewegungen werden durch beide nicht ausgelöst. — Das im Klatschmohn, Papaver Rhoeas, enthaltene **Rhoeadin** wirkt in mässigem Grade excitierend. — In der Knolle der Corydalis cava sind nach Gadamer elf Alkaloide enthalten, von denen acht krystallinisch sind. Chemisch teilt man diese in drei Gruppen, in die Corydalingruppe (**Corydalin, Corybulbin, Isocorybulbin**), in die Corycavingruppe (**Corycavin, Corycacavamin**) und in die Bulbocapningruppe (**Bulbocapnin, Corydin, Corytuberin**). Die erste Gruppe lähmt das Rückenmark; die beiden anderen wirken erregend.

Lit. W. v. Schroeder, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 100 (Narkotin), p. 125 (Papaverin), p. 132 (Narcein), p. 136 (Thebain), p. 140 (Cryptopin), p. 141 (Laudanosin). — H. Meyer, ebenda Bd. **29**, 1892, p. 397 u. Bd. **32**, 1893, p. 101 (Wirk. des Cotarnins auf die Pupille). — H. Husfeldt, Beitr. z. Kenntnis der Wirk. des Hydrocotarnins. Diss. Kiel 1895. — Pictet & Athanasescu, Chem. Ber. Jg. **33**, 1900, p. 2346. — Crawford & Dohme, Proceed. of americ. pharmaceut. Assoc. 1902. — Wangerin, Pharmac. Ztg. 1903, p. 667 (Narkotin färbt sich mit H_2SO_4 und Zucker blauviolett). — Pohl, Arch. internat. de Pharmacod. Bd. **13**, 1904, p. 479 (Ammoniumbasen des Papaverins zeigen keine Kurarewirk.) — Alfr. Martinet, Presse méd. 1904, p. 550. — K. A. Mohr, Ther. der Gegenw. 1905, p. 359 (Styptol).

Ueber Corydalisalkaloide. Friedr. Peters, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 130 (Wirk.). — J. Gadamer, Chem. Cbl. 1905, II, p. 53 u. 54.

12. Cannabinol.

Pharmakognostisches. Die Droge stammt vom sogen. indischen Hanf, Cannabis sativa var. indica (Cannabaceae), der aber botanisch als echte Varietät nicht anerkannt wird und der, zu uns verpflanzt, vom gewöhnlichen einheimischen Hanf nicht zu unterscheiden ist, während er dort ein ganz anderes Produkt liefert. Die Zweigspitzen der weiblichen Pflanze liefern eine Reihe von Präparaten, die man seit alters namentlich im Orient zur Berauschung verwendet. Man unterscheidet 1. Charas s. Churus s. Tschers s. Momeka. Es ist das von den jüngeren Teilen besonders der Infloresсenz der weiblichen Pflanze secernierte gelbgrüne Harz, welches fast ausschliesslich in Indien aufgebraucht wird und sehr stark wirkt. 2. Bhang s. Bheng s. Siddhi s. Sabzi, auch Haschisch, Quinnab und Kanab genannt, wird von den zur Blütezeit von den Stengeln abgestreiften warzig rauhhaarigen Blättern oder von diesen und den Blütenständen der weiblichen Pflanze gebildet. Das Ganze kommt zu einem Knäuel geballt als Gnaza auf den Londoner Markt. 3. Gânjâh s. Gunjah s. Ganga s. Quinnab wird von den entblätterten Spitzen der weiblichen Pflanze gebildet und kommt in Bündeln in den Handel.

Chemisches. Aus den genannten Handelswaren, namentlich aus der ersten, sind früher eine Reihe von Substanzen dargestellt worden, welche äusserst wenig untersucht sind; ich nenne ein flüchtiges Alkaloid Cannabinin (Siebold & Bradbury), ein nicht flüchtiges Alkaloid Tetanocannabin (Schmiedeberg & Hay), ein Glykosid Cannabin, einen flüssigen Kohlenwasserstoff Cannaben (Merck) und ein amorphes Harz Cannabinon (Bombelon). Einzelne Handelssorten, die zum Rauchen bestimmt waren, enthielten Nikotin, woraus wohl auf eine Zumischung von Tabak geschlossen werden darf, die aber keineswegs regelmässig vorkommt. 1894 habe ich mit Lapin aus den käuflichen Zweigspitzen eine stark wirkende stickstofffreie, in Petroläther lösliche Substanz dargestellt, welche 77,8% C und 9,56% H enthielt und sich als sehr stark wirksam erwies. Andere wirksame Stoffe konnten wir im nicht flüchtigen Anteile des Haschisch nicht finden. Sigm. Fraenkel hat diese Versuche, welche wir aus Stoffmangel aufgeben mussten, später fortgesetzt und als Zusammensetzung der Substanz 80,2% C und 9,56% H gefunden. Seine Substanz wie die unserige ist ausser in Petroläther löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Eisessig; seine wie die unserige wird an der Luft unter Oxydation rasch unwirksam. Die Substanz hat nach Fraenkel die Formel $C_{21}H_{30}O_2$, welche sich auflösen lässt in $OH.C_{20}H_{28}.COH$. Die Substanz ist ein Phenolaldehyd, der sich von dem Kohlenwasserstoff $C_{20}H_{30}$, Cannabin von Fraenkel benannt, herleitet und eigentlich Cannabinolal genannt werden müsste; Fraenkel bezeichnet sie verkürzt als Cannabinol. Durch Nitrierung lässt sich ein Trinitrocannabinol gewinnen. Einige englische Chemiker haben schon vor Fraenkel ein Cannabinol dargestellt; dieses war aber wenig wirksam.

Aet. u. Stat. Unser Mittel wird unter dem Namen Rhaya in einem chinesischen naturgeschichtlichen Wörterbuche, welches mehrere

Jahrhunderte vor unserer Zeitrechnung verfasst sein soll, bereits als Berauschungsmittel erwähnt. In der indischen Atharvaveda, die 8 Jahrhunderte vor unserer Zeitrechnung entstand, kommt unsere Droge nach Julien als Heilmittel vor. Ob die Skythen, wie meist gesagt wird, die Wirkung des indischen Hanfs kannten, geht aus der Schilderung Herodots nicht klar hervor. Sicher aber kannten die Muhamedaner schon im frühen Mittelalter die Droge unter dem Namen Haschisch, d. h. Kraut. Hasan, der Alte vom Berge, begeisterte oder richtiger berauschte die Soldaten seiner Leibwache durch diese Droge und führte auf diese Weise mit ihnen die blutigsten Thaten gegen die Kreuzfahrer aus. Von dem Spottnamen dieser Leibwache Haschischin, d. h. Krautfresser, leitet sich das französische Wort assassin mit der Bedeutung Mörder her. Der berühmte Arzt Ibn Baithar (im 12. Jahrhundert) berichtet bereits von Sinnesverwirrung, Rausch, ja Raserei, die in Aegypten durch Gebrauch zu grosser Dosen dieses Mittels gelegentlich zu beobachten sei. Für uns Europäer beginnt aber die Geschichte und der Gebrauch des Haschisch eigentlich erst mit einem eingehenden empfehlenden Berichte von O'Shaugnessy im Jahre 1841. Dieser Forscher behauptet auch, dass das Mittel Uteruskontraktionen hervorrufe. Das Hanfharz wird zum Zwecke der Anregung der Phantasie und der Berauschung teils für sich, teils als Extrakt mit Süssigkeiten in verschiedenen Formen genossen, welche Sitte besonders in Ostindien und im nördlichen Afrika herrscht; auch werden die Blätter der trockenen Pflanze mit oder ohne Tabak geraucht. Die Hottentotten kultivieren den Hanf lediglich, um ihn zu rauchen; auch die Brasilianer rauchen ihn gern. Die Folge des Rauchens ist ebenfalls lebhafte Erregung des Gehirns mit nachfolgender Depression; doch unterscheidet sich dieser Rausch bei jenen Völkern von dem durch Opium erzeugten durch die bessere Erhaltung des Bewusstseins, die ausserordentliche Erregung der Phantasie, Hallucinationen, die heitere, geräuschvolle Stimmung und Neigung zu Bewegungen. Der Hanf stört die Verdauung wenig, verstopft nicht wie Opium, führt deshalb weniger zu chronischen Darmerkrankungen; dagegen sollen Demenz und Manie in Indien und Aegypten eine sehr häufige Folge dieses Gebrauches sein. Die Wirkung ist eine schwächer narkotische als die des Opiums, besonders sind die Extrakte der Blätter schwächer als das Harz selbst; auch ist die Hanfwirkung bei Europäern weniger angenehm als bei den Orientalen. Die Anwendung des Haschisch ist eine sehr verbreitete, indem viele Millionen Menschen ihn habituell als Berauschungsmittel benutzen. In einem Berichte über Irrenasyle in Bengalen wird angegeben, dass der indische Hanf unter den Ursachen des Irrsinns eine hervorragende Stelle einnimmt, indem er unter 232 Fällen 76mal hierfür angeschuldigt wird. Nur 34 von diesen 76 Erkrankten fanden Wiederherstellung. Mein Schüler Koppel konnte aus den Jahren 1880—89 19 Fälle von Verg. zusammenstellen, in denen aber das Mittel nicht als Genussmittel, sondern als Arznei genommen war. Der Tod trat nur in einem Falle ein.

Wirk. Das Vorstehende wird ergänzt durch die gelegentlich auch bei uns in den letzten Jahrzehnten vorgekommenen Vergiftungen durch arzneiliche Präparate und durch die mit Cannabinon und Cannabinol ange-

stellten Versuche. In einem von Windscheid beschriebenen Falle wurden 2,9 g Extractum Cannabis indicae binnen 2 1/4 Stunden genommen und veranlassten starke Exaltation und Pulsbeschleunigung sowie nachher mehrtägige Apathie und Willenlosigkeit. In einem von Geiser beobachteten Falle kam es zu Dyspnöe, äusserster Schwäche und Lähmungsgefühl. Auch die Sehkraft war verringert; das Sensorium war fast immer klar. Einem Berichte von Foulis zufolge nahmen zwei Studenten an verschiedenen Tagen erst 25, dann 40 und zuletzt 90 Tropfen Tinctura Cannabis indicae ein. Bei beiden kam es nach der grossen Dose zu sehr starker Excitation, langdauernder Pupillenerweiterung und darauf folgender Depression. Ich selbst sah bei einem jungen Manne nach 0,05 g eines dem Cannabinon ähnlichen, aus Indien direkt bezogenen harzigen Präparates nach Verlauf von 1 Stunde eine völlige Verwirrung der Sinne und eine Excitation wie bei einem Geisteskranken auftreten, so dass der junge Mann am Mittag sich auskleidete und nackt aus dem Fenster sprang. Mit der von Lapin dargestellten reinen Substanz haben wir an Katzen und Menschen Versuche angestellt. Auf Kaninchen war sie ohne jede Wirkung. Auf Katzen wirkte sie bei kleinen Dosen zwar individuell etwas verschieden, aber doch bei innerlicher Darreichung von 0,2 g binnen 30 Minuten ausnahmslos narkotisch; die Narkose war stets mit Reizerscheinungen wie Salivation und Zuckungen der Hinterbeine und meist mit Reizungsmydriasis verbunden. Die Narkose äusserte sich auch in Insensibilität. Tödlicher Ausgang trat selbst bei der 10fachen toxischen Dose nicht ein. Lapin sah an sich nach 0,04 g Gefühlschwere im Körper, Eingenommensein des Kopfes und Schlafsucht, aber keinerlei Excitation eintreten. Bei einer weiblichen Person dagegen, welche freiwillig sich zum Experimente anbot, traten 3/4 Stunden nach Einnehmen von 0,04 g plötzlich Störung des Bewusstseins und Hallucinationen ein. Sie glaubte nicht mehr im Zimmer zu sein, sondern sah einen Fluss vor sich, der sich zum Meere ausbreitete, und auf dem Schiffe fuhren. Dann schwand das Bewusstsein völlig und es erfolgten Zuckungen und starrkrampfartige Steifigkeit der Muskulatur am Nacken, Schlund und Mund sowie später an den Extremitäten und am Thorax. Die Sensibilität war völlig aufgehoben. Dieser bedenkliche Zustand dauerte 2 Stunden, die Nachwirkungen aber 4 Tage. Fraenkel sah bei Hunden nach Darreichung seiner Substanz Polyurie, Erbrechen, Benommenheit und bei sehr grossen Dosen fibrilläres Muskelzucken, aber selbst nach den grössten Dosen keine das Leben bedrohenden Erscheinungen. Der Harn enthielt Cannabinolglukuronsäure. Versuche an Menschen und an Katzen, welche viel beweisender als die am Hunde sind, hat er nicht mitgeteilt. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, dass die von Lapin dargestellte Substanz an Wirksamkeit dem Cannabinol von Fraenkel nicht nachsteht. Aus österreichischem Hanf konnte Fraenkel nichts Wirksames isolieren. Der nordamerikanische Hanf ist dagegen nicht ganz wirkungslos, denn Hor. Wood konnte mit der Tinktur und dem Extrakte desselben an sich und anderen Vergessen der Umgebung, grosse Heiterkeit, Trockenheit im Munde und Diurese beobachten.

Nachw. Der Harn zeigt nach dem Erhitzen mit verd. Mineralsäuren reduzierende Eigenschaften und Rechtsdrehung. Das Cannabinol lässt sich bei saurer Reaktion mit den oben genannten Lösungsmitteln ausschütteln. Der in Alkohol

gelöste Verdunstungsrückstand giebt bei vorsichtigem Zusatz von Eisenchlorid eine rasch vorübergehende Blaugrünfärbung. Beim Kochen des Cannabinols mit Millons Reagens tritt Rotfärbung ein. Die wässerige Emulsion des Cannabinols reduziert ammoniakalische Silberlösung und Mannitkupferlösung.

Lit. G. Martius, Pharmakol.-med. Studien über den Hanf. Diss. Erlangen 1855 (mit Lit). — Aug. Kelterborn, De herba Cann. indic. et de Lactucario. Diss. Dorpat 1859. — W. Preobraschensky, Ueber das Alkaloid der Cannab. ind. Diss. St. Petersburg 1876. Russisch. — S. Deakin, Indian med. Gaz. **15**, 1880, p. 71 (tödliche Verg.). — Blumenthal, D. m. W. 1884, Nr. 51, p. 834 (Cannabinonverg.). — Sticker, ibid. 1885, Nr. 48, p. 825 (Cannabinonverg.). — Bombelon, Pharm. Ztg. 1884, 10. Mai. — E. Ghillany, Ztschr. d. österr. Apoth.-Ver. Bd. **23**, 1884, p. 9 (über die Zusammensetzung des Bombelonschen Cannabinon). — Aug. Flörchinger, Die Cannabis ind. in ihrer früheren und heutigen Verwendung. Diss. München 1884. — A. Buchwald, Breslauer ärztl. Ztschr. 1885, p. 577 (zwei Cannabinonverg.). — Derselbe, ibid. 1886, p. 277. — Warden & Waddel, Pharm. Journ. and Trans. 1885, 17 jan., p. 574 (Nachw. einer nikotinartigen Base, die für Katzen unwirksam ist). — Th. Smith, ibid. 1885, p. 853 (Darstellung des Cannabin). — R. Robertson, Med. Times and Gaz. 1885, 20 june, p. 817 (3 Fälle von Verg. durch die Tinktur). — Pusinelli, D. med. W. 1886, Nr. 46 (Cannabinonverg.). — E. Jahns, Arch. der Pharmacie Bd. **225**, 1887, p. 479 (Cannabin und Tetanocannabin werden für Cholin erklärt). — W. Gräffner, B. kl. W. 1887, Nr. 23 (zwei Verg. durch Balsamum Cannab. ind.). — Süsskind, Württemb. Korr.-Bl. 1887, p. 244 (zwei Verg. durch. Extr. Cannab. ind. von Denzel). — G. Sée, D. m. W. 1890, p. 679. — F. Windscheid, Wiener med. Presse 1903, Nr. 21, p. 805. — R. Kobert, Chem.-Ztg. 1894, Nr. 40. — L. Lapin, Ein Beitrag zur Kenntnis der Cannabis indica. Diss. Dorpat 1894 (mit Lit.). — Geiser, Med. Record 1896, Nr. 15. — T. B. Wood, Spivey & Easterfield, Journ. Chem. Soc. **69**, 1896, p. 539. — C. R. Marshall, A contribution to the pharmacology of Cannabis indica. Dundee 1899. — Berkhan, Allgem. Z. f. Psych. Bd. **58**, 1901, p. 748. — J. Foulis, Edinburgh med. Journ. 1900, II, p. 201. — S. Fraenkel, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 266. — H. Moreau, Étude sur le hachich. Paris 1904.

13. Mezcalin und Pellotin.

Pharmakognostisches. Eine in Mexiko einheimische und dort seit undenklichen Zeiten zu Berauschungszwecken gebrauchte Droge, welche mit dem aztekischen Namen Peyotl und mit dem amerikanischen Handelsnamen Meskalknöpfe, mescal buttons, heisst, war schon 1842 in Mexiko offizinell, wurde dann aber wieder vergessen und kam erst wieder 1888 durch Parke, Davis & Comp. in Detroit auf den Markt. Auf Veranlassung von L. Lewin wurde sie von Hennings als neue Pflanze erkannt und Anhalonium Lewinii (Cacteae) benannt. Heffter erhielt bald darauf durch Fuchs und durch Fischer eine Sendung echter Meskalknöpfe, welche mit denen von Lewin nicht identisch waren, sondern drei verschiedene Arten darstellten. Als spezifisch wirksam kommt nach Heffter nur eine derselben in Betracht, die von Hennings als Anhalonium Williamsi erkannt wurde und von der Anh. Lewinii botanisch nur eine Varietät ist, während in chemischer und pharmakologischer Hinsicht beide Drogen verschieden sind. In Anhalonium Lewinii sind sechs zum Teil narkotische Alkaloide enthalten; in Anhalonium Williamsi wurde eins derselben ebenfalls aufgefunden.

Aet. u. Stat. Die Indianer der Südstaaten von Nordamerika und die Mexikaner geniessen bei gewissen religiösen Feiern Stücke der

Meskalknöpfe und versetzen sich dadurch in einen Zustand, welcher dem Haschischrausch ähnlich ist und mit Anregung der Phantasie und angenehmen Hallucinationen verbunden ist. Nach einigen Stunden tritt wieder normales Befinden ein. Schwere Vergiftungsfälle sind nicht bekannt, und auch durch die spezifisch wirksamen Stoffe sind bis jetzt an Menschen keine Vergiftungen ernster Art vorgekommen.

Chemisches. In Anhalonium Lewinii fand Heffter drei Alkaloide, die er als Mezcalin, Anhalonidin und Lophophorin bezeichnete. Lewin fand in derselben Droge das Anhalonin, Kauder das Anhalamin und Pellotin. Letzteres hatte Heffter schon vorher aus Anhalonium Williamsi isoliert.

Wirk. Das Mezcalin erzeugt Visionen namentlich von Farben in seltener Schönheit und Mannigfaltigkeit. Das Pellotin wirkt auf Tiere narkotisch und tetanisierend; beim Menschen macht es nach Jolly leichte Hypnose, wirkt aber nicht schmerzstillend. Schmiedeberg rechnet es zur Gruppe des Morphins. Der Puls wird durch die genannten Basen auch am überlebenden Herzen verlangsamt. Es scheint sich um eine sogen. Herznarkose zu handeln. Da für die praktische Toxikologie die Meskalknöpfe in Europa noch keine Bedeutung erlangt haben, gehen wir nicht näher auf die sonstigen Wirkungen ein.

Lit. L. Lewin, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 401 u. Bd. **34**, 1894, p. 374. — Hennings, Ber. des Bot. Vereins in Berlin, Sitz. vom 10. Febr. 1888. — Heffter, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 64 u. Bd. **40**, 1898, p. 385; Chem. Ber. Jg. **27**, 1894, p. 2975; Bd. **29**, 1896, p. 216: Bd. **31**, 1898, p. 1193; Bd. **34**, 1901, p. 3004. — F. Jolly, Ther. Mh. 1896, p. 328. — E. Popoff, Wratsch 1897. Nr. 47, p. 1361 (Tierversuche mit Pellotin). — Kauder, Arch. der Pharmazie Bd. **237**, 1899, p. 190. — Dixon, Journ. of Physiol. **25**, 1899, p. 69. — Dixon & White, Pharm. Journ. and Trans. Nr. 1479, 1899, p. 457. — Gg. Heyl, Arch. der Pharmazie Bd. **239**, 1901, p. 451 (Alkaloide aus Pilocereus). — Affanasia Mogilewa, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1904, p. 137 (Herzwirkung).

Anhang. Die in Westindien heimische Piscidia erythrina L. (Leguminosae) wird dort seit alters benutzt, um Fische zu betäuben (daher der Name) und bei Menschen ähnlich wie durch Kodein Husten zu stillen, Schlaf zu machen etc. Zur Benutzung kommt die Wurzelrinde und der Same, welcher schöne rote Bohnen darstellt. Das Wurzelrindenextrakt kommt als Jamaica Dogwood auch in den Vereinigten Staaten als Arzneimittel in Betracht. Nach Harnack, Ott und anderen findet sich in der Droge das auf Frösche kurareartig wirkende Alkaloid **Piscidin.** Daneben dürfte noch ein anderer wirksamer Stoff vorhanden sein. Nach Freer & Clover ist das Piscidin ein Gemisch zweier Substanzen; daneben ist auch noch eine Piscidinsäure in der Droge vorhanden.

Lit. Alle älteren Arbeiten finden sich aufgeführt in meinem Jahresber. d. Pharmakotherapie (Strassburg 1885) p. 59—65. — C. Freer & M. Clover, Americ. Chem. Journ. **25**, 1901, p. 390.

14. Temulin.

Pharmakognostisches. In der Familie der Gramineen kommen keine Gifte vor. Wenn die Gräser aber von Pilzen befallen werden, entwickeln sich teils in dem Pilzkörper (z. B. beim Mutterkorn), teils

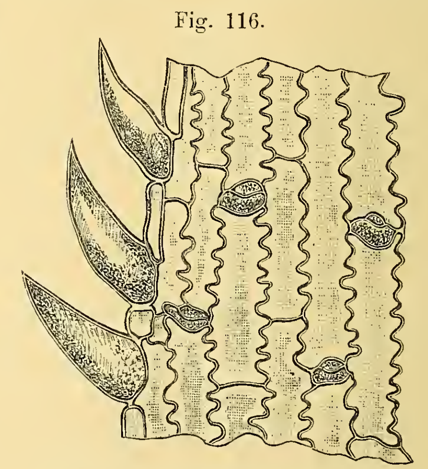
in dem durch die Pilze krankhaft veränderten Gewebe der Gräser Giftstoffe. Das bekannteste Gras der zweiten Gruppe ist der Taumellolch oder Lokis Hafer, Lolium temulentum L., von den Franzosen Ivraie, von den Engländern Darnel genannt. Er ist ein einjähriges, über ganz Nordeuropa verbreitetes Unkraut, von dem Fig. 115 eine Vorstellung giebt. Die Früchte geraten unter das Getreide und werden mit vermahlen. In der Kleie solchen Getreides kann man bei mikroskopischer Untersuchung die Zacken des Randes der äusseren Spelze, welche sehr charakteristisch sind und in Fig. 116 nach einer Zeichnung von Moeller wiedergegeben sind, nachweisen. Der Lolch findet sich besonders auf Haferfeldern in nassen Jahren. Seine Stärkekörner zeichnen sich durch besondere Kleinheit aus. Zwischen der hyalinen Schicht und den Aleuronzellen findet sich, falls das Mehl giftige Eigenschaften

Fig. 115.



Taumellolch. 1 Ende der Fruchtähre, rechts davon die ganze Aehre, links die ganze Pflanze ohne Aehre. 2 Aussenspelze. 3 Dieselbe zur Fruchtzeit mit Samen.

Fig. 116.



Spelzenrand des Taumellolchs. stark vergrössert.

besitzt, ausnahmslos ein 1897 von v. Vogl aufgefundener und 1898 auch von Guérin beschriebener und abgebildeter Pilz, der nach Nestler die Lebensfähigkeit des Lolchs in keiner Weise stört.

Aet. u. **Stat.** Man behauptet gewöhnlich, dass früher Lolchvergiftungen von Menschen häufig gewesen seien; man muss aber bedenken, dass viele dieser Berichte auch auf Erkrankung durch andere Verunreinigungen des Getreides sich mit beziehen. Für die letzten 30 Jahre möchte ich für das deutsche Sprachgebiet das Vorkommen von Menschenerkrankungen durch unser Gift ganz in Abrede stellen. Nach einer sorgfältigen Zusammenstellung von Hofmeister liegen aus älterer Zeit etwa über 300 Personen Berichte vor, welche sich auf

Lolchverg. zu beziehen scheinen. Nur drei der Erkrankten starben. Der neueste dieser Berichte, welcher von O. Becker stammt, fällt in das Jahr 1872. In Polen scheint auch 1876 noch eine Massenvergiftung vorgekommen zu sein. Nach Hofmeisters Zusammenstellung stehen in den Berichten Symptome von seiten des Nervensystems und speziell des Grosshirns, wie Schwindel, Kopfschmerz, Rausch, Schwanken, Benommenheit, Zittern im Vordergrund. Daneben treten Erbrechen und Durchfall auf. Auch unbeabsichtigte Vergiftungen von Haustieren (Pferden, Kühen, Schweinen) sind vorgekommen. — Eine in Paraguay einheimische Loliumart, welche dort Natiguna heisst, wirkt wie unser Taumellolch.

Chemisches. Antze wollte im Taumellolch zwei Alkaloide Loliin, Temulentin und eine Säure, die Temulentinsäure gefunden haben. Das Loliin sei eine flüchtige Base; bei der Zersetzung der Temulentinsäure bilde sich das Temulentin. Nach Hofmeister ist eine krystallinische Base, das Temulin $C_7H_{12}N_2O$, als das Wirksame anzusehen, während Antzes Angaben von ihm widerlegt wurden. In pilzfreien Exemplaren der Taumellolchsamen findet sich das Temulin aber nicht.

Wirk. Temulentinsäure und Temulentin sollten nach Antze auf Hirn, Rückenmark und Herznerven lähmend einwirken. Ein deutliches Excitationsstadium bestehe nicht, oder es äussere sich wenigstens nur in Erbrechen, das aber auch auf direkter Reizung der Magenwandung beruhen könne. Hofmeisters Temulin wirkt narkotisch und mydriatisch. Schmiedeberg rechnet es zur Gruppe des Koniins und Lobelins. Chemisch gehört es zur Pyridinreihe. Der Gehalt der Droge an dem Alkaloid ist, falls der Lolch nicht befallen war, null; falls er befallen war, nach Hofmeister nicht über 0,06%. Das Gift wirkt auf Warm- und Kaltblüter central lähmend. Die letale Dose für Katzen beträgt 0,25 g pro kg Tier. Ein später Tetanus wie bei Morphin tritt bei Fröschen nicht ein; auch bei Warmblütern fehlen Reizungserscheinungen. Die Pupillenerweiterung beruht auf Lähmung der peripheren Enden des Oculomotorius. Die Schweissnerven werden nicht gelähmt. Der Herzschlag wird etwas verlangsamt. In Frankreich besteht von jeher die Ansicht, dass der Taumellolch vor der Reife am giftigsten ist. Ob dies richtig ist, weiss ich nicht.

Sympt. Hofmeister sagt: „Die Tierversuche lassen in den objektiven Symptomen eine so auffallende Aehnlichkeit in der Wirkung des Temulin mit den bei absichtlicher oder zufälliger Lolchverg. beobachteten Nervensymptomen erkennen, dass nicht der mindeste Zweifel bestehen kann, dass das Temulin auch beim Menschen Träger der typischen Nervenwirkung ist. Namentlich ist die Betäubung, die Schläfrigkeit, das Taumeln, das eventuell zu einer Art Schüttelfrost ausartende Zittern, die Mydriasis, die geringe Beeinflussung der Herzaktion für die zufällige Verg. des Menschen ebenso wesentlich wie beim mit Temulin vergifteten Tiere.“ Die Darmerscheinungen beruhen nach Hofmeister auf Fetten, Fettsäuren und vielleicht noch ungenügend erforschten weiteren Giftsubstanzen des Lolchs. Selbstversuche liegen von Cordier, Fantoni und Antze vor. Cordier sah an sich nach Genuss von Lolchbrot Gedankenschwäche und Verwirrung, Trübung

des Sehvermögens, Muskelschwäche, Gliederzittern und Anfälle von Schlafsucht und von Erbrechen eintreten. Antze nahm an sich selbst Benommenheit, drückenden Stirnkopfschmerz, Schwindel, Taumeln und unwiderstehliche Neigung zum Schlafen wahr. Gleichzeitig bestand Druck im Epigastrium, Gefühl der Völle im Magen, Uebelkeit und unter kaltem Schweiss Erbrechen von reichhaltigem Schleim; später kam es zu heftigen schmerzhaften Magenkrämpfen. Die Speichelsekretion, welche sonst bei nauseosen Zuständen vermehrt zu sein pflegt, war herabgesetzt. Anfangs bestand Anurie, dann Hyperdiurese. Der Stuhl war erst diarrhöisch, dann nachhaltig retardiert. Die Körpertemperatur sank auf 35,7° C., die Herzthätigkeit nahm ab.

Sekt. Nach Fröhner meist nichts Abnormes, seltener leichte Gastroenteritis, sowie Hyperämie des Gehirns und Rückenmarkes. Antze fand hochgradige Abmagerung sowie ausgedehnte Ekchymosierung der Magenschleimhaut. Der Harn roch stark nach dem Gift. Hofmeister sah keine groben Veränderungen eintreten.

Ther. Brechmittel, Anregungsmittel der Herzthätigkeit.

Nachw. Im Destillat der zu untersuchenden, unter Alkalizusatz destillierten Massen würde man nach Antze den spezifischen Geruch des Lolchs wahrnehmen und Alkaloidreaktionen bekommen mit den üblichen Gruppenreagentien. Loliin lässt sich ferner mit Chloroform ausschütteln. Ueber den mikroskopischen Nachw. habe ich schon oben gesprochen. Die Hofmeistersche Base löst sich in Aether und in Chloroform und kann daher alkalisch ausgeschüttelt werden.

Lit. Blei, Repert. der Pharm. Bd. **48**, p. 169 und Bd. **62**, p. 175. — Ludwig & Stahl, Arch. d. Pharmacie [2. Reihe] Bd. **119**, 1864, p. 55. — Antze, Arch. exp. P. Bd. **28**, 1891, p. 126. — Fröhner, Tox. p. 236 (mit weiterer Lit.). — Moeller, Realenc. d. Pharm. Bd. 7, 1906 (mit weiteren Abb.). — Fr. Hofmeister, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 203 (mit vollständiger Kasuistik). — Ernst Pieszczek, Ap. Ztg. 1893, Nr. 55 (durch Loliumsamen giftig gewordenes Leinöl). — A. A. Wolkow, Chem.-Ztg. 1896, Nr. 22, p. 211 (ein Saponin soll das Wirksame des Taumellolchs sein). — Nestler, Ber. d. D. Bot. Ges. 1898, p. 207. — P. Guérin, Journ. de Bot. 1898, p. 230 (mit Abb.). — Wilh. Mitlacher, Toxik. u. forensisch wichtige Pflanzen etc. (Wien 1904) p. 23—25 (sehr wichtige Abb.). — J. R. Erdélyi, Ztschr. d. allg. österr. Apoth.-Vereins 1904, Nr. 48—49 (Histologie der Loliumfrüchte; regelmässiges Vorkommen des Pilzes). — A. L. Winton, Ztschr. f. Unters. der Nahrungs- u. Genussmittel 1904 (Histologie der Loliumfrüchte). — A. Nestler, Zur Kenntn. der Symbiose eines Pilzes mit dem Taumellolch. Sep.-Abdr. aus Sitz.-Ber. k. k. Akad. d. Wiss. Wien 1905.

Anhang. 1. Vom sogen. **Taumelgetreide** hat zuerst Woronin Kenntnis gegeben. Er beobachtete in Usurien in Russland taumelerregende Wirkung von einem Getreide (Roggen), dessen Körner von verschiedenen Pilzspezies, nämlich von Fusarium roseum Link, Gilberella Saubinetii (askophore Form des vorigen), Helminthosporium sp., Cladosporium herbarum, Epicoccum neglectum, Trichothecium roseum, Eurotium herbariorum (askophore Form von Aspergillus glaucus), Hymenula glumarum, Cladochytrium graminis etc. durchsetzt waren. Auch in Frankreich, besonders in einigen Gemeinden der Dordogne, zeigte der Roggen der Ernte von 1890 die gleichen giftigen Eigenschaften. Brot, das gleich nach der Ernte aus dem Roggenmehl gebacken wurde, verursachte bei Menschen etwa 2 Stunden nach dem Genusse Taumel, Schläfrigkeit und während der nächsten 24 Stunden Unfähigkeit zu irgend welcher Arbeitsleistung. Leute, die

nach dem Genusse auf die Felder gegangen waren, vermochten nicht allein zurückzugehen. Tiere (Hunde, Schweine, Geflügel), welche von dem Brot zu fressen bekamen, wurden verdriesslich, taumelten und verschmähten 24 Stunden lang die Nahrung, ja selbst das Wasser. Die Körner dieses von den Franzosen Taumelroggen (Seigle enivrant) genannten Getreides zeigten im Innern alle das Mycel und Stroma eines und desselben Pilzes, welcher den Kleber und die Stärkekörner vermutlich durch ein Enzym umgewandelt hatte. Prillieux und Delacroix benannten diesen Pilz in der Konidienform Endoconidium temulentum; er gehört zu dem Discomyceten Phialea temulenta. Nach einer Mitteilung von Prillieux gehört er der Organisation der Filamente nach zur Gattung Dendrodochium, der Sporenanordnung nach aber zu Sporochisma paradoxum und muss eben deshalb als eigene Gattung angesehen werden. Versuche mit der Reinkultur dieses Pilzes und mit den von dieser Kultur erzeugten Toxinen sind dringendes Bedürfnis.

2. Auf den Bergen des Sacramentothales wächst ein Gras, **Stipa Vasegi,** welches dort Schlafgras genannt wird, da es bei Tieren, welche es fressen, eine einschläfernde Wirkung hervorruft. Da alle anderen Stipaarten ungiftig sind, drängt sich die Vermutung auf, dass die vorliegende Art nur durch einen dort gerade häufigen Befallpilz ihre Giftigkeit erlangt.

3. **Avenin** hat Sanson ein im Hafer, Avena sativa (Gramineae), seiner Meinung nach enthaltenes Alkaloid genannt, durch welches die Pferde nach reichlichem Hafergenuss psychisch excitiert und berauscht werden. Das Alkaloid, welches ein aromatischer Körper sein soll, sitzt im Pericarp namentlich dunkler Hafersorten. Es wirkt steigernd auf die neuromuskuläre Reizbarkeit. Ich fand ein von Merck dargestelltes Präparat unwirksam. Aus den letzten 20 Jahren liegt leider keine neue Beobachtung über die berauschende Haferwirkung vor. Die chemischen Eigenschaften des Avenin sind ebenfalls noch ganz unerforscht.

Lit. A. Sanson, Journ. de l'anat. et de physiol. 1883, p. 113. — Woronin, Bot.-Ztg. 1891, p. 81. — Fr. Ludwig, Lehrb. der niederen Kryptogamen (Stuttgart 1892), p. 295. — A. A. Wolkow, Die chem. Bestandteile und der Nahrungswert von Avena sativa. Diss. St. Petersburg 1894 (russisch). — St. Weiser, Chem. Cbl. 1903, II, p. 1075 (die Existenz des Avenins ist fraglich).

4. **Equisetin** nennt Lohmann ein im Sumpfschachtelhalm, Equisetum palustre L., und im Waldschachtelhalm, Equisetum silvaticum L. (Equisetaceae), enthaltenes Alkaloid. Fröhner glaubt, dass zur Entwickelung desselben Befallpilze den Anstoss geben. So würde es sich erklären, dass einerseits Pancerzynski in Dorpat bei einer sorgfältigen Versuchsreihe auch im Equisetum limosum L. eine alkaloidische giftige Substanz fand, und dass anderseits Equisetum palustre sich mehrfach ungiftig erwies. In der Medizin sind seit alters das Zinnkraut, Equisetum arvense L., der Winterschachtelhalm, Equisetum hiemale L., und der sogen. grosse Schachtelhalm, Equisetum Telmateja Ehrh., arzneilich benutzt worden, allerdings meist wohl nur ihrer diuretischen Wirkung wegen. Diese wird begreiflich, wenn man bedenkt, dass die Asche der Schachtelhalme bis über 50% Kieselsäure (vergl. S. 66) enthält. Die Landwirte, welche

die Schachtelhalme als Duwockheu gelegentlich in reichlicher Menge mit verfüttern, haben schon längst festgestellt, dass nach dieser Fütterung manchmal eine Taumelkrankheit auftritt, bei welcher Pferde. Rinder und Schafe im Gang unsicher werden, ja wie betrunken taumeln, nachdem vorher eine gesteigerte Reflexerregbarkeit und Schreckhaftigkeit bestanden hat. Zuletzt kommt es zu aufsteigender Lähmung. Bei Fütterungsversuchen an Kaninchen sah Lohmann heftige Krämpfe vor der Lähmung eintreten. Die Kieselsäure, die ebenfalls vorhandene Akonitsäure $C_3H_3(COOH)_3$ und andere Bestandteile dieser Pflanzen haben an der Wirkung keinen Anteil. K. B. Lehmann sah in einem Falle bei einem Patienten nach Trinken von Thee aus Equisetum limosum als Diureticum sehr heftige Hämoglobinurie eintreten. An Tieren ist dieses Symptom, wie es scheint, noch nie beobachtet worden.

Sekt. Nach Fröhner fand sich mehrfach Hyperämie und ödematöse Durchtränkung sowie Ergüsse in den Häuten des Kleinhirns und Rückenmarkes.

Lit. Fröhner, Lehrb. p. 290 (mit Kasuistik). — Krzysztof Pancerzyński, Beitr. z. Kenntnis der Wirkung des Equisetum palustre und des Equisetum limosum. Veter.-Diss. Dorpat 1890 (mit Lit.). — Jul. Lohmann, Fortschr. der Veterinärhygiene Jg. 1, 1903, April, p. 33 u. Mai, p. 76 (mit Lit. u. Abb.); Arb. der Landwirtsch. Gesellsch. Heft 100, 1904, p. 1.

5. **Ermüdungstoxin** nennen wir einen seiner chemischen Zusammensetzung nach unbekannten Stoff, welcher sich in den Muskeln bei intensiver Thätigkeit derselben bildet und ansammelt. Nächst den Muskeln kommen auch andere Organe ermüdeter Tiere und Menschen als Sitz dieses Stoffes in Betracht. Nach Weichardt bildet er sich besonders reichlich bei Sauerstoffmangel. Er kann nach diesem Autor im Muskelpresssaft von Muskeln auch künstlich durch Zusatz reduzierender Stoffe erzeugt werden. Auch aus Placentareiweiss, Gehirneiweiss, Polleneiweiss und Hühnereiweiss will er ihn durch reduzierende Zusätze erzeugt haben. Die Wirkung des Ermüdungstoxins ist eine müdemachende. Durch wiederholte, an Menge sich steigernde Einspritzungen desselben bei Tieren erzielte Weichardt ein Ermüdungsantitoxin, dessen Einspritzung hochgradige Steigerung der Leistungsfähigkeit der Muskeln hervorrufen soll.

Lit. Wolfg. Weichardt, M. m. W. 1905, p. 1234 u. 2121.

6. Die Schlafkrankheit der Neger, welche in Togo jetzt von deutschen Aerzten genau studiert worden ist, beruht unzweifelhaft auf einem Parasiten, welcher eine hypnotisch wirkende Substanz produziert, vermutlich ein **Schlafkrankheitstoxin**, welches bei Tieren Narkose, Lähmung und Tod zur Folge hat. Näher darauf einzugehen, ist hier nicht der richtige Ort.

15. Kokain.

Pharmakognostisches. Die Blätter des im westlichen Südamerika einheimischen und kultivierten Kokastrauches, Erythroxylon Coca Lam. (Erythroxyleae), sind seit präkolumbischer Zeit ein hoch-

geschätztes Genussmittel der Südamerikaner gewesen. Die Pflanze folgt dem Zuge der Anden bis zu 1800 m Höhe. Das Centrum ihrer Kultur liegt in Peru; dann folgt Bolivien. Im Handel unterscheidet man fünf südamerikanische Sorten und schätzt am höchsten die aus Bolivia. Seit einigen Jahren hat man auch in Westindien (Jamaica), Ceylon, Sansibar, Australien (Brisbane), Java und Kamerun Kulturen angelegt. Die einzeln abgepflückten Blätter werden mit grosser Vorsicht getrocknet und sodann in Säcke gepackt oder zu Ziegeln gepresst. Peru und Bolivia liefern allein jährlich 16 Millionen Kilo. Früher kamen die Blätter fast sämtlich zur Verarbeitung ausser Landes, während man jetzt die Rohalkaloide an Ort und Stelle darstellt.

Chemisches. Die Blätter enthalten eine Anzahl Alkaloide, welche in zwei Gruppen zerfallen. Zur Gruppe des Ekgonin gehört das Kokain, das Cinnamylkokain, das Tropakokain, Kokamin, Isokokamin etc. Zur Gruppe des Hygrins gehören zwei Alkaloide, deren Gemisch früher als Hygrin bezeichnet wurde. Das Kokain wurde 1860 von Niemann isoliert; die Struktur desselben ist aber erst vor kurzem gefunden worden. Beim Kochen mit Säuren wird es verseift, indem es in Ekgonin, Benzoesäure und Methylalkohol zerfällt:

$$\underset{\text{Kokain}}{C_{17}H_{21}NO_4} + 2H_2O = \underset{\text{Ekgonin}}{C_9H_{15}NO_3} + \underset{\text{Benzoesäure}}{C_7H_6O_2} + \underset{\text{Methylalkohol}}{CH_3OH}.$$

Nimmt man die Verseifung mit Wasser vor, statt mit Säure, — es genügt bei verdünnten Lösungen schon schwaches Erwärmen —, so wird nur der Methylalkohol abgespalten und es hinterbleibt Benzoylekgonin:

$$\underset{\text{Kokain}}{C_{17}H_{21}NO_4} + H_2O = \underset{\text{Benzoylekgonin}}{C_{16}H_{19}NO_4} + CH_3OH.$$

Bei der Darstellung von Kokainlösungen ist daher jedes Erwärmen zu vermeiden, denn nur das Kokain übt die gewollte anästhesierende Wirkung aus, die Spaltungsprodukte nicht mehr. Auf Grund obiger Spaltungen lässt sich das Kokain auffassen als ein Ekgonin, in dem ein Wasserstoffatom durch den Benzoylrest C_6H_5CO, ein zweites Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt ist, und man kann demgemäss die Bruttoformel des Kokains auflösen in den Ausdruck $C_9H_{13}NO_3(CO.C_6H_5)(CH_3)$. Aus den Spaltungsprodukten des Kokains, dem Ekgonin oder Benzoylekgonin, lässt sich das Kokain wieder regenerieren. Man kann dazu zwei Wege einschlagen, indem man erstens Ekgonin in den Methylester überführt und dann benzoyliert, oder indem man zweitens zuerst Benzoylekgonin darstellt und dieses mit Methylalkohol und Salzsäure in Kokain überführt. Diese Verfahren zur Gewinnung des Kokains haben praktische Bedeutung, denn das Ekgonin, ein an sich unbrauchbares Nebenalkaloid der Kokablätter, findet sich in reichlichen Mengen in den Mutterlaugen, die bei der Kokaindarstellung hinterbleiben, und kann durch obige Synthesen in das wichtigere Kokain übergeführt werden. Man gewinnt dadurch in praxi mehr Kokain, als ursprünglich in den Blättern vorhanden war. Durch Variation der Säure und des Alkohols lassen sich aus dem Ekgonin nach dem obigen Verfahren auch Homologe des Kokains darstellen. Ersetzt man z. B. den Benzoesäurerest C_6H_5CO durch den

Rest der Zimtsäure $C_6H_5CH:CH.CO$, so erhält man das *Cinnamylkokain* $C_9H_{13}NO_3(CO.CH:CH.C_6H_5)(CH_3)$, welches sich in fast allen Kokavarietäten findet und daher meist im Rohkokain enthalten ist. Es findet sich bisweilen auch in dem käuflichen Hydrochlorid. Wendet man bei der Veresterung des Benzoylekgonins statt Methylalkohol den Aethylalkohol an, so gewinnt man das *Kokäthylin* $C_9H_{13}NO_3(CO.C_6H_5)(C_2H_5)$. Das Ekgonin ist eine Karbonsäure des Tropins, auf das wir bei der Besprechung des Atropins nochmals eingehen werden. Hier sei nur bemerkt, dass es ein Pyrrolidinderivat ist, welches gleichzeitig einen Piperidinring enthält und daher einen Doppelring bildet. Zum Verständnis der Struktur mögen die folgenden Formeln dienen:

$$\begin{array}{l} CH:CH \\ CH:CH \end{array}\!\!>NH \qquad \begin{array}{l} CH_2.CH_2 \\ CH_2.CH_2 \end{array}\!\!>NH \qquad \begin{array}{l} CH_2.CH_2 \\ CH_2.CH_2 \end{array}\!\!>N.CH_3$$

Pyrrol, eine Base des Steinkohlen- und Knochenteers — Tetrahydropyrrol oder Pyrrolidin — Methylpyrrolidin

$$CH_2\!<\!\begin{array}{l} CH_2.CH_2 \\ CH_2.CH_2 \end{array}\!\!>N.CH_3$$

Methylpiperidin

Diese Formel lässt sich auch schreiben:

$$\begin{array}{l} CH_2 \\ CH_2 \end{array}\!\!>N.CH_3\;\begin{array}{l} CH_2 \\ CH_2 \end{array}\!\!>CH_2$$

Methylpiperidin.

Ein Doppelring, dessen eine Hälfte sich als *Methylpyrrolidin* und dessen andere Hälfte sich als *Methylpiperidin* ansehen lässt, wird als *Tropan* bezeichnet:

$$\begin{array}{llll} CH_2-CH & & CH_2 & \\ | & >N.CH_3 & & >CH_2 \\ CH_2-CH & & CH_2 & \end{array}$$

Pyrrolidinhälfte — Piperidinhälfte des Tropandoppelringes.

$$\begin{array}{llll} CH_2-CH & & CH_2 & \\ | & >N.CH_3 & & >CH.OH \\ CH_2-CH & & CH_2 & \end{array}$$

Tropanhydroxyl oder Tropin.

$$\begin{array}{llll} CH_2-CH & & CH.COOH & \\ | & >N.CH_3 & & >CH.OH \\ CH_2-CH & & CH_2 & \end{array}$$

Tropinkarbonsäure oder Ekgonin.

$$\begin{array}{llll} CH_2-CH & & CH.COOH & \\ | & >NCH_3 & & >CH.O.COC_6H_5 \\ CH_2-CH & & CH_2 & \end{array}$$

Benzoylekgonin.

$$\begin{array}{llll} CH_2-CH & & CH.COOCH_3 & \\ | & >NCH_3 & & >CH.O.COC_6H_5 \\ CH_2-CH & & CH_2 & \end{array}$$

Benzoylekgoninmethylester oder Kokain.

Das Pflanzenkokain dreht links; man kann aber auch ein *inaktives* und ein *rechtsdrehendes Kokain* darstellen. Letzteres wird als *Isokokain* bezeichnet. Die Formel für alle drei sowie für das später zu besprechende Skopolamin ist $C_{17}H_{21}NO_4$. Der Wirkung nach sind die drei Kokaine quantitativ etwas verschieden.

a) Akute Vergiftung.

Act. u. Stat. Schon Franz Pizarro fand 1532 den Gebrauch und Missbrauch der Kokablätter in Peru und Bolivia allgemein verbreitet vor. Sie wurden wie noch heute mit der Asche einer Chenopodiumart gekaut und schliesslich ausgespuckt. Durch die stark alkalische Asche wird das Alkaloid frei gemacht und dadurch schwerer löslich und langsamer resorbierbar. Akute Vergiftungen kommen daher dort kaum je durch Blätterkauen vor, wohl aber seit alters zahlreiche chronische, unten noch zu besprechende. Die akute Verg. ist erst aufgekommen, seit wir das salzsaure Alkaloid in reiner, relativ konzentrierter Form ärztlich vielfach anwenden. Schon 1893 hatte ich in diesem Buche über 11 Todesfälle und mehr als 200 Fälle von Vergiftungserscheinungen zu berichten. Seitdem hat ihre Zahl leider noch beträchtlich zugenommen. Die Applikation erfolgte meist auf Schleimhäute (Mund, Kehlkopf, Nase, Ohr, Vagina), seltener auf Wunden, subkutan, perkutan, subdural oder innerlich. Bei subkutaner Einspritzung erfolgte in acht Fällen der Tod. Von Todesfällen durch innerliches Einnehmen von K. kennt Falk nur zwei.

Wirk. Der Angriffspunkt des Kokains ist ein doppelter, nämlich ein centraler und ein peripherer. Central wirkt es schon in recht kleinen Dosen reizend und erhöht dadurch die Leistungsfähigkeit des Gehirns und Rückenmarks innerhalb physiologischer Grenzen. Hierauf beruht die Verwendung des Mittels als Stärkungsmittel und Genussmittel in Südamerika. Diese Reizung geht bei grossen Dosen in Aufgeregtheit und Krämpfe über, schlägt aber dann in Lähmung um. Schmiedeberg drückt sich darüber folgendermassen aus: „Die Wirkungen auf das Centralnervensystem bestehen in einem Durcheinander von anfänglichen Erregungs- und darauf folgenden oder von vornherein auftretenden Lähmungszuständen der verschiedensten Funktionsgebiete des Mittelhirns und der Medulla oblongata, wodurch zugleich mit Krämpfen allgemeine Lähmung und Kollaps auftreten und der Tod durch direkte Atemlähmung herbeigeführt wird.“ Die periphere Wirkung besteht in einer auch lokal (d. h. bei Schleimhäuten durch Aufpinseln, bei anderen Körperstellen durch Einspritzung) hervorrufbaren Abstumpfung der Empfindlichkeit der Endigungen der sensiblen Nerven. Das Herz bleibt ziemlich lange leistungsfähig, nur wird der Herzvagus peripher gelähmt und dadurch der Puls beschleunigt. Ueber die Genese der stets vorhandenen Akkommodationsverminderung, Erweiterung der Pupille (auch beim Frosch) und der Protrusion des Bulbus ist sehr viel gestritten worden; jetzt ist der Streit dahin entschieden, dass das Mittel die peripheren Endigungen der Nerven des Erweiterungsapparates, d. h. des Sympathicus (Nervus dilatator pupillae) reizt. Das Klaffen der Lidspalte kommt durch Reizung der Müllerschen glatten Lidmuskulatur oder der peripheren Enden ihres ebenfalls vom Sympathicus stammenden Nerven zu stande. Mit der Wirkung auf die Konjunktiva ist stets auch eine Zusammenziehung der Gefässe derselben verbunden. Die Wirkung zu konzentrierter Lösungen auf die Kornea besteht in Trübung derselben und Nekrose der obersten Zellschichten durch direkte Protoplasmaschädigung. Durch diese Protoplasmaschädi-

gung erklärt sich wohl auch die Aufhebung der Leitungsfähigkeit in Nervenstämmen, in welche das Mittel eingespritzt worden ist (N. ischiadicus), oder deren Wurzeln es bei intraduraler Einspritzung umspült (sogen. Rückenmarksanästhesie).

Als **Dos. let.** ist nach Mannheim 1,0 g des salzsauren Salzes anzusehen, gleichgültig, ob die Applikation per os oder subkutan stattfand. Nach Kunkel liegt sie über 1,2 g. Dass 0,75 g überstanden werden können, beweist ein unbeabsichtigter Selbstversuch eines Kollegen, den Wohlgemuth kürzlich mitteilte. Peyser beschrieb 1905 einen Fall, in welchem ein 18jähriges Mädchen 1,0 g salzsaures K. einnahm und gerettet wurde. Auch in einem schon früher von Lustig beschriebenen Falle wurde diese Dose überstanden. Wir können daher die Kunkelsche Angabe über die Höhe der letalen Dose wohl als richtig ansehen. Dass schon centigrammatische Dosen nicht nur bei Kindern, sondern vereinzelt auch bei Erwachsenen toxische Erscheinungen hervorrufen, ist wiederholt festgestellt worden. Umgekehrt sind aber auch Fälle bekannt, wo selbst 0,4—0,5 g eines unzersetzten Präparates auf Schleimhäute appliziert weder lokale Anästhesie noch überhaupt Störungen hervorriefen. Auch hier liegt als Beweis aus neuester Zeit ein unzweideutiger Versuch an einem Arzte vor. Bei Kaninchen gilt 0,1 g pro kg Körpergewicht als letale Dose. Bei Präparaten, welche zum Zwecke der Sterilisation gekocht worden sind, oder welche längere Zeit unsterilisiert gestanden haben, pflegt die Giftigkeit geringer zu sein, da das Kokain in denselben sich teilweise zersetzt hat.

Das physiologisch-chemische Verhalten des K. im Organismus ist neuerdings genau studiert worden. Nach Versuchen von Wiechowski an Kaninchen und Hunden werden vom Hund nur 5% Kokain durch die Nieren als solches ausgeschieden und vom Kaninchen überhaupt nichts. Da der Harn beider Tiere auch kein Ekgonin enthält, ist zu vermuten, dass unser Alkaloid von Kaninchen quantitativ und vom Hunde grösstenteils tiefgreifend zersetzt wird. Es lässt sich vermuten, dass auch der Mensch medizinale Dosen des Kokain grösstenteils zersetzt. In dem von Wohlgemuth beschriebenen Falle der Vergiftung eines Arztes durch Einnehmen von 0,75 g Kokain enthielt der Harn der ersten 4 Tage Traubenzucker und der der ersten 6 Tage auch noch gepaarte Glukuronsäuren (zum Teil an Phenole gebunden). Offenbar setzt eben das K. die Oxydationsvorgänge im Organismus herab.

Sympt. Trockenheit im Halse und der Nase mit Brennen, Kitzeln und Pelzigsein verbunden; Schlingbeschwerden, Uebelkeit, Aufstossen, Erbrechen; Bauchgrimmen, brennender Magenschmerz, Anfälle von Kolik oder Magenkrampf, Verlust des Appetits. Pulsbeschleunigung, Herzklopfen. Cheyne-Stokessches Atmen. Heiterkeit, Schwatzhaftigkeit, Rausch, Hallucinationen, dann Depression selbst mit Melancholie und Verfolgungsideen. Präkordialangst, Ohnmachtsgefühl, Blässe des Gesichts, Flimmern vor den Augen, Schwindel, Kollaps, Cyanose. Auch profuse Transpiration oder umgekehrt abnormes Kältegefühl der ganzen Haut, Parästhesien (Kriebeln), Anästhesien sind beobachtet worden. Weiter nenne ich Verlust von Geruch und Geschmack, Herabsetzung des Gehörs- und Gesichtssinnes, ja völlige Amaurose, Erweiterung und

Starre der Pupillen, Erweiterung der Lidspalte, Protrusion des Bulbus, Herabsetzung der Akkommodationsfähigkeit, bei zu starker lokaler Applikation auch Epithelialdefekte, Hornhauttrübung, ja Panophthalmitis. Endlich Anurie, Glukosurie, Aussetzen der Herzthätigkeit, nachdem sie vorher beschleunigt war, Steigerung der Reflexe, choreatische Bewegungen, epileptiforme Zuckungen, Spasmen, Opisthotonus, tetanische Anfälle, Konvulsionen, partielle Lähmungen. In dem Falle von Peyer kam es zu klonischen Krämpfen und zu Opisthotonus. Gerichtlich-medizinisch ist von Wichtigkeit, dass die Patienten scheinbar gesund aus dem Zimmer des Arztes weggehen und unterwegs oder erst zu Hause Hallucinationen, Wahnvorstellungen und melancholische Anwandlungen bekommen können. Weiter ist zu beachten, dass durch K. in erlaubter Dose hysterische Anfälle ausgelöst werden können. Auch kataleptische Zustände wurden beobachtet. Gerichtlich-medizinisch muss weiter aufs schärfste betont werden, dass dem Kokain gegenüber ungemein grosse individuelle Schwankungen in Bezug auf Intensität der Reaktion und Art der Symptome vorkommen. So sah Bergmann nach 0,03 g, subkutan eingespritzt, bei einem kräftigen Landmann rasch Bewusstlosigkeit eintreten, auf welche Beschleunigung der Herzaktion, Kriebeln, Taubheit und starke Zuckungen (auch in der Zunge und in den Augen), Rötung des Gesichtes und Protrusion der Augäpfel folgten. In einem von Grassmann beschriebenen Falle bewirkte ein mit 20 Tropfen 5%iger Kokainlösung beträufeltes Wattebäuschchen, welches an das Zahnfleisch gedrückt wurde, bei einem praktischen Arzte, der allerdings nicht dabei ausgespuckt hatte, nach 5 Minuten Schwindel, Schwäche, Beklemmung, Lufthunger und sieben Anfälle schwerster Atemnot mit Präkordialangst, Dyspnöe, kolikartigen Leibschmerzen, Gefühl von Kälte und Taubsein in den Gliedern, klonische Zuckungen, ja Opisthotonus. Auf die Grösse der Dose kann man also aus der Intensität der Erscheinungen nicht immer einen Schluss machen. Bei Subkutaninjektionen und bei Verwendung zur Schleichschen Anästhesie wird die Gefahr, dass lokale Gangrän eintritt, durch Beimischung von Nebennierenpräparaten zum K. vergrössert, während die resorptiven Wirkungen dadurch abgeschwächt werden. In einzelnen Fällen trat nach K.-Injektionen ins Zahnfleisch nicht nur Nekrose der Schleimhaut, sondern auch Haarausfall des Schnurrbartes und zwar an einzelnen Stellen für immer ein. Die Gefahren der Rückenmarksanästhesie, d. h. der Einspritzung von K. in den Subduralraum, werden nach Dönitz, Zeigan etc. durch Adrenalinbeimischung wesentlich vermindert. Anfangs sind bei dieser Art der Anästhesierung der unteren Hälfte des Körpers sehr zahlreiche Intoxikationen vorgekommen, ja Legueu sah bei zwei Patienten nach subduraler Injektion von nur 0,02 g Kokain den Tod auf dem Operationstisch eintreten.

Ther. Bei Kollapszuständen und Koliken empfiehlt Falk Sinapismen auf Herz- und Magengegend. Auch Ammonium carbonicum innerlich und Kampferöl subkutan sind mit Erfolg angewandt worden. Umgekehrt hat man bei Excitationszuständen und Opisthotonus Chloroform, Amylnitrit und Opiate mit Erfolg gereicht. Gegen die stockende Atmung und die Cyanose sind methodische Einblasungen von komprimiertem Sauerstoff oder, falls dieser nicht zu haben ist, wenigstens künstliche Atmung von grossem Nutzen.

Sekt. In einem von Montalti beschriebenen Falle fand sich Hyperämie der Leber, Milz und Nieren, sowie auch des Gehirns und Rückenmarkes. An mit Kokain und seinen Homologen und Substitutionsprodukten gefütterten Mäusen fand P. Ehrlich ausserordentliche Volumszunahme der Leber. Die Leberzellen waren vakuolär degeneriert, verfettet, ja zum Teil auch nekrotisch. Die Ganglienzellen des Gehirns und Rückenmarks zeigen nach neueren Untersuchungen ebenfalls Degenerationserscheinungen, aber mehr bei protrahierter als bei akuter Verg.

b) Chronische Vergiftung, Kokainismus.

Wirk. Beim Kokainismus, der mit dem Morphinismus ungemeine Aehnlichkeit hat, kommt es schliesslich zu einem Torpor des Gehirns, der nur durch neue Dosen des Alkaloids auf kurze Zeit unterbrochen wird. Sekundär gehen alle vegetativen und animalischen Funktionen sehr herunter.

Sympt. Bei den Coqueros, d. h. Kokakauern, in Südamerika kommt es nach übermässigem Gebrauch zu Verdauungsstörungen, Heisshunger mit Appetitlosigkeit abwechselnd, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Apathie, Schwäche, Abmagerung, Ikterus, Anämie, Ascites, Oedem, Marasmus. Unsere europäischen Kokainisten sind zum grössten Teil ehemalige Morphinisten, die entweder von selbst oder auf Anraten anderer hin Kokain eingenommen oder eingespritzt haben, um dadurch die Morphinmenge herabzusetzen. Gewöhnlich ist aber der Erfolg der umgekehrte, d. h. es kommt unter dem Gebrauch des Kokains zu einer Kumulation der Wirkung und zu einer besonderen Form von Geisteskrankheit, welche sich als Verfolgungswahn und Neigung zum Selbstmord äussern kann. Falls die Patienten nicht Hand an sich legen, verfallen sie einem dumpfen Nichtsthun, bei dem sie selbst auf Abgang von Kot und Harn oft nicht mehr recht acht geben. Beim Morphiokokainismus unterscheidet Crothers zwei Stadien; das erste zeigt maniakalische Erregung, das zweite Depression, Stupor, Melancholie, Schwäche, profuse Schweisse. Die differentielle Diagnose zwischen reinem Morphinismus und reinem Kokainismus ist leicht, da bei letzterem die Pupillen erweitert und der Puls beschleunigt, bei ersterem aber eher das Umgekehrte der Fall ist. Ferner neigen die Kokainisten viel mehr zu Hallucinationen. Die Haut zeigt nach häufigen K.-Einspritzungen in noch höherem Grade die Neigung zu multiplen Abscessbildungen als beim Morphinismus. In der Revue des Revues hat vor einigen Jahren ein Arzt „Bekenntnisse eines Kokainessers“ aus seinem eigenen Leben veröffentlicht, die den S. 982 erwähnten Bekenntnissen eines Opiumessers an die Seite gestellt werden können. Er war bis zu der bedenklichen Höhe von 6,5 g K. täglich gekommen, ist aber doch geheilt worden. Zum Troste aller Kokainisten, die an dem Erfolg ihrer Kur verzweifeln, glaube ich dies mitteilen zu müssen.

Stat. Gleich nachdem das K. in Aufnahme gekommen war, nahm bei uns in Deutschland die Zahl der Kokainisten von Jahr zu Jahr zu; jetzt ist sie aber wieder in erfreulichem Rückgang. Anders in anderen Ländern. In England ist noch keine Abnahme und in den

Vereinigten Staaten noch eine Zunahme dieses Lasters zu verzeichnen. In Südamerika ist das Laster viel zu alt, um ausgerottet werden zu können. Am schlimmsten ist es einem Berichte von Bose zufolge in Indien, wo jetzt alt und jung dem Genusse des K. innerlich in Tabletten- und Pulverform ergeben sein sollen.

Progn. Die Aussichten auf Heilung sind besser als beim Morphinismus.

Ther. Internierung in einer Entziehungsanstalt ist das Sicherste. Jedoch muss die Kur 6 Monate fortgesetzt werden, wenn nicht Rückfälle den Erfolg in Frage stellen sollen. Der Behandlungsmodus ist wie beim Morphium.

Nachw. Das K. lässt sich aus den Blättern, nachdem sie mit Natriumkarbonat durchfeuchtet sind, mittels Petroläther leicht und vollständig ausziehen. Ebenso gelingt das Ausschütteln aus dem Organextrakt, dem Mageninhalt, Harn etc. in analoger Weise. Die freie Base ist aber auch in Aether, Benzol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff leicht löslich. Die Lösungen schmecken bitter, reagieren alkalisch und sind linksdrehend. Aus den wässerigen Lösungen der Salze wird das Alkaloid durch Ammoniak, fixe Alkalien und Alkalikarbonatlösungen gefällt.

Reaktionen. Kaliumpermanganat fällt aus den wässerigen Lösungen der Salze krystallinisches, violettes Kokainpermanganat. Diese Reaktion lässt sich auf dem Uhrglas auch mikrochemisch ausführen, indem man in die Lösung einen Tropfen Kalium permangan. fallen und mindestens 5 Minuten ruhig stehen lässt. Man sieht dann bei Anwesenheit von viel K. am Rande des Tropfens sehr charakteristische, an Cholesterin erinnernde, blättchenförmige Krystalle sich bilden (Giesel), bei sehr verdünnten K.-Lösungen aber finger- und sternförmige Gebilde (Senft). — Pikrinsäure fällt ein gelbes Pikrat, welches ebenfalls gut krystallisiert. — Platinchlorid und Goldchlorid fällen das K. als Doppelsalz aus; das des Goldes ist leicht zersetzlich. — Chromsäure, zu einer neutralen K.-Salzlösung getropft, giebt bei jedem Tropfen einen wieder verschwindenden Niederschlag. Setzt man nun konz. Salzsäure zu, so scheidet sich orangefarbenes Kokainchromat aus. — Jodlösung giebt mit K.-Salzen einen braunen und Sublimat einen weissen Niederschlag. — Erwärmt man K. mit alkoholischer Kalilauge, so entsteht Benzoesäureäthylester, der an seinem Geruche zu erkennen ist. — Wird K. mit nicht zu verdünnter Schwefelsäure auf dem Wasserbade erhitzt und dann mit Wasser verdünnt, so scheidet sich Benzoesäure aus. — Nach Goeldner färbt sich K. mit Resorcin und konz. Schwefelsäure kornblumenblau. Zusatz von Natronlauge wandelt die Färbung in rosa um. — Eine Reihe weiterer Reaktionen hat Reichard angegeben. Wird eine mässig konzentrierte K.-Salzlösung mit einer konz. Lösung von Nitroprussidnatrium tropfenweise versetzt, so tritt sofort eine Trübung ein. Bei einiger Vergrösserung bemerkt man wohlausgebildete, rötlich erscheinende Krystalle, die ohne Zweifel aus nitroprussidwasserstoffsaurem K. bestehen. Wird die Lösung, welche die Krystalle enthält, erwärmt, so lösen sich letztere, erscheinen aber beim Abkühlen wieder. Eine Flüssigkeit, die in 1 ccm 3—4 mg salzs. K. enthält, liefert die Krystalle noch deutlich. Morphin giebt diese Reaktion nicht. — Bringt man zu einer ziemlich starken Lösung von salzs. K. tropfenweise eine konzentrierte, kalt gesättigte Lösung von salpetersaurem Uran, so bemerkt man sogleich die Ausscheidung eines gelben krystallinischen Niederschlages, dessen Zusammensetzung noch unbekannt ist. Der Niederschlag lässt sich auch aus ziemlich verdünnten Kokainsalzlösungen erhalten. Er ist offenbar wasserlöslich, beim stärkeren Erhitzen geht er in Lösung, scheidet sich aber beim Erkalten wieder aus. Da das Urannitrat nur Salpetersäure enthält, letztere aber ein lösliches Kokainsalz bildet, so ist zu vermuten, dass der ausgeschiedene Körper Uran enthält, die Ausscheidung also ein K.-Urandoppelsalz darstellt. — Wird eine Messerspitze voll reiner Titansäure mit so viel Tropfen konz. Schwefelsäure vermischt, dass die Titansäure sich beim Erhitzen völlig löst, und wird der wieder erkalteten Lösung eine Spur von festem salzs. K. hinzugefügt, so bleibt nach dem Verreiben die Flüssigkeit in der Kälte tagelang unverändert. Wird aber die Mischung derart erwärmt, dass die

Flüssigkeit Streifen und ölige Tropfen bildet, die nicht mehr an der Porzellanfläche adhärieren, so färbt sich die Flüssigkeit allmählich schön violett bis blau, je nach der Menge des angewandten K.-Salzes. Die Färbung, welche offenbar von der Reduktion der Titansäure herrührt, ist sehr beständig. Bei Wasserzusatz entsteht ein blauer Niederschlag. — Wird salzs. K. spurenweise in festem Zustande mit etwas festem äthylschwefelsaurem Kalium zerrieben, und werden dem Gemenge einige Tropfen konz. Schwefelsäure zugesetzt, so bleibt die Mischung gänzlich reaktionslos. Erhitzt man aber, so tritt ein sehr deutlicher Pfefferminzgeruch auf. Auch die erkaltete Lösung riecht noch deutlich nach Pfefferminze. Nach tagelangem Stehen der gegen Feuchtigkeit geschützten Flüssigkeit lässt sich der Pfefferminzgeruch wieder hervorrufen, indem man die Lösung erwärmt. — Eine weitere Reaktion beruht auf der Einwirkung organischer Amide auf die Salze des Kokains bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure. Wird z. B. K.-Chlorhydrat mit Harnstoff verrieben und zu dem Gemenge konz. Schwefelsäure gegeben, so bleibt die Flüssigkeit in der Kälte unverändert; bei starkem Erwärmen soll aber eine immer stärker werdende Blaufärbung erfolgen. Diese Reaktion tritt nach Reichard schon bei Anwendung kleiner Mengen von salzs. K. auf. Eine ganz ähnliche Blaufärbung erzielt man mit Aethylendiaminchlorhydrat. Hydroxylamin reagiert unter den gleichen Bedingungen nicht mit Kokainchlorhydrat. — Verteilt man einen Tropfen einer konz. Kobaltnitratlösung auf einer Porzellanplatte und fügt einige kleine Krystalle von salzsaurem Kokain hinzu, so färben sich die Krystalle sofort hellblau. Ueberlässt man den Reaktionstropfen sich selbst, so verbreitet sich die blaue Farbe über die ganze Fläche und bleibt auch beim Eindunsten der Flüssigkeit völlig unverändert. Man kann so die hellblaue Farbe unbegrenzt lange erhalten. Am besten führt man die Reaktion bei Tageslicht aus, weil bei künstlicher Beleuchtung die hellblaue Farbe als eine hellgrüne erscheint. — Auch mit Eisenchlorid und mit ammon. Kupfersulfat tritt eine Farbenreaktion (grün) ein. — Eine Lösung von arsenigsaurem Natrium in konz. Schwefelsäure färbt sich bei Zusatz eines K.-Salzes langsam schwarz und scheidet Krystalle von metallischem Arsen aus. Erwärmen beschleunigt den Prozess. — Bei der später zu beschreibenden für Atropin sehr wichtigen Reaktion von Vitali giebt, wie ich schon Bd. I, S. 140 erwähnt habe, das Kokain eine grüne Färbung. Ueber die Mac Lagan-Probe wird unten (S. 1021) gesprochen werden. — Der Nachw. des K. in Blut und Organen vergifteter Tiere gelang Helmsing. Ueber das Verhalten des Harnes wurde schon oben (S. 1018) gesprochen. Zur Bestimmung im Harn dient die im Original nachzulesende Methode, welche Wiechowski angewandt hat. Zur physiologischen Identifizierung milligrammatischer, aus Leichenorganen isolierter Menge benutze man, wie ich wenigstens stets gethan habe, kleine Frösche, die genügend empfindlich sind. Einige Kontrolltiere vergiftet man mit analogen Dosen von wirklichem salzs. K. Man beachte die Pupillen und die Erregbarkeit des Nervensystems.

Lit. Dam. v. Schroff, Wiener med. Wochbl. **18**, 1862, 30—34. — M. Nikolsky, Material zur Entscheidung der Frage über den Einfluss des K. auf den tier. Org. Diss. St. Petersburg 1872. Russisch. — Danini, Ueber die physiol. Wirk. u. ther. Anwendung des K. Diss. Charkow 1873. Russisch. — W. K. v. Anrep, Pflüg. Arch. Bd. **21**, 1879, p. 41. — Die 1884 erschienenen 130 Mitteilungen über unser Mittel siehe in meinem Jahresber. der Pharmakotherapie pro 1884, p. 199. — Leonh. Helmsing, Ueber den Nachweis des K. im Tierkörper. Diss. Dorpat 1886. — R. Stockman, Brit. med. Journ. 1889, may, p. 1043, 1108 u. 1151. — P. Ehrlich, D. m. W. 1890, Nr. 32. — Ug. Mosso, Pflüg. Arch. Bd. **47**, 1891, Heft 11—12. — E. Krebs, Ein Fall von reinem Kokainismus. Diss. Königsberg 1892. — B. Danilewsky, Pflüg. Arch. Bd. **51**, 1892, p. 446. — Ed. Falk, Ther. Monhfte. 1890, p. 511 u. 564. — Paul Mannheim, Z. f. klin. Med. Bd. **18**, 1891, p. 380. — Mattison, Lancet 1887, Nr. 3325, p. 1024 u. Therap. Gaz. 1888, p. 16. — Joseph Nevinny, Das Kokablatt. Wien 1886 (Pharmakognostisches). — 19 Arbeiten des Jahres 1891 siehe in Virch. Jbt. 1891, **1**, p. 444. — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 52 (Wirk. auf die Muskelsubstanz). — Schütz, ebenda Bd. **21**, 1886, p. 347 (Wirk. auf die Magenbewegungen). — Tumass, ebenda Bd. **22**, 1887, p. 107 (Wirk. auf die psychomot. Centra). — Ug. Mosso, ebenda Bd. **23**, 1887, p. 153 (K. macht Fieber). — Derselbe, ebenda p. 205 (Chlorof. u. Aether wirken antagonistisch). — Durdufi, ebenda Bd. **25**, 1889, p. 445 (kein Antagonismus mit Muskarin am Herzen). — Ug. Mosso, ebenda Bd. **26**, 1890, p. 335 (K.-Fieber). — Poulsson, ebenda Bd. **27**, 1890, p. 301

(Gruppe der Kokaine). — Ph. Limbourg, ebenda Bd. 30, 1892, p. 93 (Wirk. auf Irisbewegung). — Zutz, ebenda Bd. 38, 1897, p. 417 (Wirk. auf die Temp.). — Harnack & Schwegmann, ebenda Bd. 40, 1898, p. 152 (die Anästhetika beseitigen das K.-Fieber). — Wiechowski, ebenda Bd. 46, 1901, p. 155 (Bestimmung im Harn). — Korentschewsky, ebenda Bd. 49, 1903, p. 24 (Wirk. auf Infusorien). — Magnus, ebenda Bd. 50, 1903, p. 95 (Wirk. auf Sipunculus lähmend). — Luther, Ther. Mh. 1893, p. 92 (Suicidium mit K.). — K. Grassmann, M. m. W. 1896, Nr. 6 (Verg. vom Munde aus). — L. Herz, W. m. W. 1900, Nr. 3 (0,3 wirkten vom Kehlkopf aus toxisch). — Bergmann, M. m. W. 1900, Nr. 12 (0,03 subkutan wirkten toxisch). — Uhthoff, Graefe-Saemisch Handb. Lief. 32—34, Leipzig 1901, p. 143 (mit Lit.). — Tuffier, Internat. med. Kongr. in Paris; W. m. W. 1901, Nr. 7, p. 325 (Rückenmarksanästhesie in 125 Fällen). — Nicoletti, Pitesci u. andere, ebenda (über dasselbe). — Friedr. Hahn, Sammelbericht über Biersche subarachnoideale K.-Injektionen, Cbl. f. die Grenzgebiete der Med. u. Chir. Bd. 3, 1900, Nr. 9 u. 11; Bd. 4, 1901, Nr. 8 u. 9 (140 Arbeiten werden besprochen). — A. Dönitz, M. m. W. 1903, Nr. 34. — Niculescu, Spitalul 1903, Nr. 3 (Ausfallen des Schnurrbarts). — Zeigan, Ther. Mh. 1904, H. 4. — Rob. Odier, La Rachiococainisation, recherches expérim. sur l'amoeboisme des cellules neurales, centrales et péripheriques sous l'influence de la cocaine etc. Avec 40 fig. Paris 1903. — Schm. Jb. Bd. 278, 1903, p. 132 (3 Verg. durch K.). — Alfr. Fröhlich, Pflüg. Arch. Bd. 102, 1904, p. 441 (Wirk. des K. auf die Statocysten). — Rud. Foerster, Zur Kasuistik der kombinierten Morphio-Kokain-Psychose. Diss. Kiel 1904. — Ch. Douglas, Medical News 1904, 16 july (Kokainismus in Nordamerika). — Wohlgemuth, B. kl. W. 1904, Nr. 41; D. m. W. 1904, Nr. 10, p. 370. — W. E. Dixon, Journ. of Physiol. vol. 32, 1904, Nr. 1, p. 87 (Wirk. auf Nervenstämme). — K. Hempel, Ueber einen Selbstmordversuch mit K. Leipzig 1904. — Golden Mortimer, Histoire de la Coca, la plante divine des Incas. Paris 1904 (nach der zweiten englischen Aufl.). — Lewin & Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln u. Giften auf das Auge. 2 Bde. Berlin 1904—05. — Port, Index der deutschen zahnärztlichen Lit. u. zahnärztlichen Bibliographie, Jg. 1, 1903; Jg. 2, 1904; Jg. 3, 1905 (behandelt auch das K.). — Heinr. Braun, Die Lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen u. praktische Anwendung; ein Hand- u. Lehrbuch, mit 127 Abb. Leipzig 1905. — Best, Die lokale Anästhesie in der Augenheilkunde. Halle 1905. — A. Lacassagne & Roland, Vj. f. ger. Med. Bd. 30, 1905, p. 102 (30 ccm 5%ige Kokainlösung in eine Hydrocele gespritzt wirkten letal). — Peyser, B. kl. W. 1905, Nr. 30, p. 966 (1 g K. innerlich überstanden).

Willstätter, Chem. Ber. Jg. 30, 1897, p. 2679; Jg. 31, 1898, p. 1534. — Willstätter & W. Müller, ebenda Jg. 31, 1898, p. 1212 u. 2655 (Konstitution des K.). — Willstätter & Bode, ebenda Jg. 33, 1900; Liebigs Annalen der Ch. Bd. 326, 1903 (Synthese des Ekgonin u. Kokain). — G. W. Glasenap, Zur Frage über die Zersetzung u. den Nachw. des K. im tierischen Organismus. Diss. Petersburg 1894. — Zimmer, Pharm. Ztg. 1899, Nr. 66 (die Reaktion von Mac Lagan tritt um so rascher und schöner ein, je reiner ein Handelskokain ist). — Goeldner, Z. f. anal. Ch. Bd. 40, 1901, p. 820. — O. Hesse, Journ. f. prakt. Ch. Bd. 66, 1902. p. 401 (über Kokacitrin, Kokaflavin u. andere Stoffe der Kokablätter). — H. Siemssen, Pharm. Ztg. 1903, Nr. 53 u. Nr. 92 (Nachw. des K. mit Bromwasser). — P. Kley, Rec. trav. chim. des Pays-Bas 22, 1903, p. 367 (Nachw. vieler Alkaloide mit dem Polarisationsmikroskop). — Em. Senft, Pharm. Praxis Jg. 2, 1903, p. 381. — C. Reichard, Chem.-Ztg. 1904, p. 299; Pharm. Ztg. 1904, Nr. 29; Pharm. Centralhalle 1904, Nr. 34, p. 645. — K. de Jong, Chem. Cbl. 1905, II, p. 1198 (quantit. Best. der Alkaloide der Kokablätter).

16. Nebenalkaloide und Ersatzmittel des Kokains.

1. Nebenalkaloide.

Aus Untersuchungen von Filehne, Stockman und namentlich von Poulsson, deren Einzelheiten hier übergangen werden müssen, geht hervor, dass beim Kokain die Veresterung der COOH-Gruppe für die physiologische Wirkung Vorbedingung ist; es können aber statt

des Benzoylesters auch andere aromatische Säureester gebildet werden, ohne dass die Wirkung verschwindet. Ebenso kann statt des Methylesters der Aethyl- und der Propylester eintreten. Auch die nicht veresterte Methylgruppe ist vertretbar. So entstehen 20 von Poulsson genauer besprochene Substanzen. Allerdings darf nicht unerwähnt bleiben, dass einzelne Substanzen doch kokainähnlich wirken, obwohl sie keine Alkylestergruppe enthalten.

1. Der dem Kokain entsprechende, aber statt des Methylesters den Aethylester enthaltende **Benzoylekgoninäthylester** wirkt dem Kokain sehr ähnlich, nur macht er keine Mydriasis (Falck). Er wird auch als **Kokäthylin** oder **Homokokain** bezeichnet. Es ist noch nicht ganz sicher, aber wahrscheinlich, dass es in einzelnen Kokablättersorten in kleiner Menge vorkommt. Sein salzsaures Salz bildet derbe weisse Krystalle. Es bildet ein gut charakterisiertes Platindoppelsalz.

2. **Cinnamylkokain** $C_{19}H_{23}NO_4$ findet sich nach Giesel als Nebenalkaloid namentlich in den aus Java und Indien stammenden Kokablättern. Es enthält statt des Benzoesäureradikals das der Zimtsäure. Es scheint etwas giftiger als Kokain zu sein.

3. Weiter finden sich unter den Begleitsubstanzen des Kokains im Rohkokain zwei Basen, welche am richtigsten als **α-Truxillin** und **β-Truxillin** bezeichnet werden und beide die Formel $C_{38}H_{46}N_2O_8$ haben. Das α-Truxillin wird auch noch als **Kokamin**, **α-Truxillsäurekokain** und **Isatropylkokain** bezeichnet. Das β-Truxillin heisst auch **Isokokamin.** Isatropasäure hiess nämlich früher die jetzt als Truxillsäuren bezeichnete Substanzgruppe, welche Polymere der Zimtsäure und Atropasäure umfasst. Bis vor kurzem war das Handelskokain stets mit Truxillin verunreinigt, was insofern bedenklich war, als das Truxillin nicht nur keine lokal anästhesierenden Wirkungen besitzt, sondern nach Liebreich ein starkes Herzgift ist. Nach Falkson reizt es erst die Acceleratores cordis, um sie dann zu lähmen. Ausserdem macht es allgemeine Lähmung mit gleichzeitigen Konvulsionen.

Nachw. Um im Cocainum hydrochloricum des Handels ein wirklich von Cinnamylkokain und Truxillin freies Präparat zu haben, muss man folgende Anforderung an dasselbe stellen. Es muss aus glänzend weissen Schuppen oder grossen, ansehnlichen, rhomboedrischen, farblosen Krystallen ohne Krystallwasser bestehen, die bei 193° C. unkorr. unter Aufschäumen schmelzen (die diesbezügliche Angabe in dem D. A. IV. ist falsch). — 0,1 g des Salzes, gelöst in 5 ccm Wasser, versetzt mit 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure, dürfen 1 Tropfen 1/1000-Permanganatlösung nicht sofort entfärben. Diese Probe beweist die Abwesenheit von Cinnamylkokain. — 0,1 g Salz gelöst in 85 g Wasser (von dessen völliger Reinheit man überzeugt sein muss) werden mit 4 Tropfen 10%igem Ammoniak versetzt. Die Flüssigkeit muss anfänglich klar bleiben, rührt man aber mit einem Glasstabe sehr heftig, so muss innerhalb 5 Minuten ein bedeutender krystallinischer Niederschlag entstehen. — Diese von Mac Lagan eingeführte Probe ist ausschlaggebend für die Abwesenheit von Isatropylkokain. Die Form der Ammoniakprobe, wie sie das D. A.-B. IV aufgenommen hat, ist zu verwerfen, da sie noch Präparate zulässt, die bis zu 4% der so giftigen Nebenalkaloide enthalten. — Die Probe, die das D. A.-B. IV mittels Chromsäure anstellt, versagt in vielen Fällen und ist infolge dessen ebenfalls nicht stichhaltig.

Lit. R. Stockman, Pharm. Journ. and Trans. **16**, 1886, p. 897. — Filehne, B. kl. W. 1887, p. 107. — Liebreich, Ther. Monhfte. 1888, p. 510 (Isatropylkokain). — G. Falkson, Zur physiol. Wirk. des Isatropylkokains. Diss. Berlin 1889. — Mussi, Riforma med. 1890, Nr. 125 (Ekgonin). — E. Poulsson, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 301. — Chadbourne, Brit. med. Journ. 20. Aug. 1892, p. 402.

4. In den javanischen Kokablättern fand Giesel 1891 ein von mir noch nicht erwähntes Nebenalkaloid, das **Tropakokain** oder **Benzoylpseudotropein.** Liebermann stellte dafür die Formel $C_{15}H_{19}NO_2$ fest und fand, dass es beim Kochen mit Salzsäure in Benzoesäure und eine dem Tropin aus Atropin stereomere Spaltbase, das Pseudotropin, zerfällt:

$$\underset{\text{Tropakokain}}{C_{15}H_{19}NO_2} + H_2O = \underset{\text{Benzoesäure}}{C_7H_6O_2} + \underset{\text{Pseudotropin}}{C_8H_{15}NO}.$$

Chemisch und pharmakologisch ist diese Spaltung hochinteressant, denn sie zeigt, dass in der That die von Pharmakologen längst gefundenen nahen Beziehungen der Kokaingruppe zur Atropingruppe in chemischer Verwandtschaft ihren Grund haben. Die Wirkung des Tropakokains, dessen salzsaures Salz als Ersatzmittel des Kokains jetzt reichlich in den Handel kommt, ist der des Kokains nicht nur ebenbürtig, sondern zum Teil überlegen, denn bei schnellerer Anästhesierung wirkt es weniger giftig. Allerdings hält die Anästhesie weniger lange an als beim Kokain. Die Bindehaut wird nicht anämisch, sondern hyperämisch. Bei kleinen Dosen macht es keine Pupillenerweiterung und keine Akkommodationsparese. Am Hunde- und Pferdeauge wirkt es gar nicht anästhesierend, an dem des Kaninchens aber stark. Steigert man unnötigerweise die Dose, so erfolgt auch hier Ausbruch von klonischen und tonischen Krämpfen und Temperatursteigerung. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. — Das Destillat der Kokablätter enthält nach Romburgh Salicylsäuremethylester, der S. 140 schon besprochen wurde.

Lit. Giesel, Chem. Ber. Jg. 24, 1891, p. 2336. — Liebermann, ebenda Jg. 24, 1891, p. 2336 u. 2587. — Arth. Chadbourne, Ther. Mh. 1892, p. 471; Brit. med. Journ. 1892, II, p. 402. — Ein Prospekt von E. Merck führt 47 weitere Arbeiten auf.

5. Wie wir gesehen haben, ist das Kokain der Methylester des Benzoylekgonins. Durch Zersetzung kann bei der Verarbeitung der Blätter freies **Benzoylekgonin** entstehen. Es wirkt nicht lokal anästhesierend und verursacht in grösseren Gaben bei Katzen nach Stockman Durchfälle, Krämpfe, Lähmung und Tod. Mir ist jedoch nicht bekannt, dass es jemals bei Menschen zu Vergiftungen Anlass gegeben hätte.

2. Ersatzmittel des Kokains.

Ueber das Tropakokain als Ersatzmittel ist schon gesprochen worden. Die übrigen, welche chemisch keine nahe Verwandtschaft zum Kokain besitzen und zumeist wenig giftig sind, können wir hier natürlich nur kurz streifen.

1. Die **Eukaine** sind Derivate des Triacetonamins, welches sich durch Einwirkung von Ammoniak auf Aceton bildet und einen sechsgliederigen Ring bildet. Durch Einführung einer Methylgruppe, einer Karboxylgruppe und eines Benzoylrestes entsteht das **Eukain A,** welches aber seiner starken lokalen Reizwirkung wegen völlig aufgegeben ist (Brennen, Epithelnekrose, Gefässerweiterung). Das **Eukain B** der Scheringschen Fabrik ist Benzoylvinyldiacetonalkamin, welches namentlich als milchsaures Salz, Eucainum lacticum, jetzt viel

benutzt wird, da dies leicht löslich ist. Es verträgt das Sterilisieren durch Kochen. Für Hunde ist es 18mal weniger giftig als Kokain. Die Anästhesie ist nicht ganz so stark als beim Kokain. Fritz Engelmann, welcher 1900 an sich selbst eine Rückenmarksanästhesie hervorrufen wollte und zu diesem Behufe sich 0,01 Eukain B einspritzen liess, bekam danach Uebelkeit, Erbrechen, 8—10 Schüttelfröste, heftige Kreuzschmerzen, Dyspnöe, Präkordialangst und Fieber von 38,7° C. Erst nach 8 Tagen war der Zustand wieder ein normaler. Vor dieser Art der Anwendung des Mittels muss man also doch warnen.

2. Als **Euphthalmin** bezeichnet man eine Verbindung des Methylvinyldiacetonalkamins mit Mandelsäure. Da sie chemisch mit Eukain verwandt ist, mag sie hier kurz Erwähnung finden. Sie wirkt pupillenerweiternd, aber nicht lokal anästhesierend. Sie kommt als salzsaures Salz in den Handel. Sie ist wenig giftig.

3. Als **Holokain** bezeichnen die Höchster Farbwerke eine Base, welche durch Vereinigung molekularer Mengen von Phenacetin und Phenetidin unter Wasseraustritt entsteht. Das entstandene Produkt kann als Paradiäthoxydiphenyläthenylamidin bezeichnet werden. Es kommt als salzsaures Salz in den Handel, dessen Lösungen sich von selbst ohne Kochen sterilisieren. Es erweitert die Pupille nicht, wohl aber macht es Anästhesie der Hornhaut und der Bindehaut. Für Kaninchen ist es 4—5mal giftiger als Kokain (Becher). Es könnte daher auch beim Menschen unter Umständen toxisch wirken, kommt aber nicht zu subkutaner Verwendung, weil es lokal reizend wirkt (Best).

4. Das nicht mit dem Holokain zu verwechselnde **Novokain,** welches von Einhorn entdeckt und von H. Braun in den Arzneischatz eingeführt wurde, ist das Monochlorhydrat des Paraaminobenzoyldiäthylaminoäthenols. Es löst sich in gleichen Teilen Wasser zu einer neutralen Flüssigkeit, welche lokal auf Schleimhäute geträufelt oder subkutan eingespritzt eine kurzdauernde, aber hochgradige Anästhesie hervorruft. Auch auf Nervenstämme wirkt es wie Kokain. Die Giftigkeit ist sechsmal geringer als die des Kokains. Auf die Pupille und auf die Gefässe hat es keine Einwirkung.

5. Eine wie das Holokain sich vom Phenetidin herleitende Verbindung ist das **Akoin.** Es muss seiner Struktur nach als Diparaanisylmonophenetylguanidinchlorhydrat bezeichnet werden. Es wirkt auf Schleimhäute lokal anästhesierend und bei stärkerer Konzentration ätzend. Pupille, Akkommodation und Gefässe bleiben unbeeinflusst. In Mengen von 0,1 g pro kg Tier Kaninchen subkutan eingespritzt, macht es tagelang anhaltende Vergiftungserscheinungen, die in centralen Reizungen und Lähmungen bestehen.

6. Wie Einhorn & Heinz fanden, besitzen die Ester aromatischer Oxyaminobenzoesäuren ganz allgemein die Fähigkeit, lokale Anästhesie hervorzurufen. Aber nur sehr wenige derselben sind praktisch verwendbar, am ehesten noch der **Paraamido-Metaoxybenzoesäure-Methylester,** welcher als **Orthoform,** und der **Metaamido-Paraoxybenzoesäure-Methylester,** welcher als **Orthoform-neu** von Höchst aus in den Handel kommt. Ihrer Unlöslichkeit wegen sind beide Präparate subkutan nicht verwendbar. Ferner machen sie auf Wundflächen gelegentlich ausgedehnte Nekrosen. Man muss sie daher mit Vorsicht handhaben. Auf unverletzten Körperstellen und Schleim-

hautstellen rufen sie keine Anästhesie hervor. Fürs Auge kommen sie gar nicht in Frage. Die leichter löslichen salzsauren Salze beider Orthoforme rufen oft heftige Schmerzen hervor.

7. Das den Orthoformen nahe verwandte **Nirvanin** ist das salzsaure Salz des **Diäthylglykokoll-Paraamido-Orthooxybenzoesäure-Methylesters.** Es soll ein leicht lösliches, relativ unschädliches Ersatz- und Ergänzungsmittel des Orthoforms vorstellen. Nach Dietrichson ruft es bei Hunden und Katzen einen der Hundswut ähnlichen, sehr lange anhaltenden Zustand hervor. Bei noch grösseren Dosen erfolgt unter klonischen und tonischen Zuckungen der Tod. Medizinale Dosen riefen bei Patienten von Uwaroff ungleichmässige Erweiterung der Pupillen, Pulsbeschleunigung, Thränenfluss und Speichelfluss hervor. Auch bei Tieren machen schon sehr kleine Dosen Speichelfluss. Uwaroff glaubt, dass das Mittel den Sympathikus reizt.

8. Als **Anästhesin** bezeichnet Ritsert den **Paraamidobenzoesäure-Aethylester.** Es ist ein in Wasser kaum lösliches weisses Pulver, welches auf Schleimhäuten Anästhesie macht, sonst aber keinerlei schädigende Wirkungen entfaltet. Für die Augenpraxis ist es nach Best nicht verwendbar. Das in Wasser lösliche paraphenolsulfosaure Salz des Anästhesins kommt unter dem Namen **Subkutin** in den Handel und ist ebenfalls relativ ungiftig; bei Kaninchen treten erst nach Dosen von über 2 g toxische Erscheinungen auf. Auch das Subkutin eignet sich für das Auge nicht, da es nach Best Hornhauttrübungen veranlasst.

9. Das von Fourneau unter Emil Fischer in Berlin dargestellte salzsaure **Dimethylaminobenzoyl-Dimethyläthylkarbinol** kommt unter dem Namen **Stovain** in den Handel. Mit dem Kokain und Eukain hat es zwei Atomgruppen gemeinsam, nämlich eine methylierte tertiäre Amingruppe und den Benzoesäureester einer nicht primären Alkoholgruppe. Theoretisch interessant an dieser Substanz ist das Fehlen aller Kohlenstoffringe, abgesehen von dem der Benzoesäure. Das Mittel ist sehr leicht in Wasser löslich, reagiert schwach sauer und verträgt Kochhitze. Es macht auf Schleimhäuten intensive lokale Anästhesie; ebenso ist es zur sogen. Rückenmarksanästhesie (Rachiostovainisation), d. h. zur Lähmung der Wurzeln der sensiblen Nerven der unteren Rückenmarkshälfte, brauchbar, während vor Verwendung zur Schleichschen Anästhesie gewarnt wird. Gefässverengende Wirkungen hat es nicht. Der Herzschlag wird von medizinalen Dosen verlangsamt, aber eher verstärkt als abgeschwächt. Die letale Dose liegt doppelt so hoch als beim Kokain. Die toxischen Erscheinungen bestehen in tonischen und klonischen Krämpfen, die zu Kollaps führen. Nach Best macht das Mittel in 1%iger Lösung am Auge ausser Anästhesie auch geringe Pupillenerweiterung und Akkommodationsparese; 4%ige Lösungen machen nach de Lapersonne am Kaninchenauge Abstossung von Hornhautepithel. Sinclair sah bei einem Kranken nach Injektion einer 2%igen Stovainlösung viermal lokale Gangrän eintreten.

10. Unter dem Namen **Alypin**, d. h. Schmerzlinderungsmittel (λύπη, Schmerz), bringt die Firma Bayer & Comp. ein Konkurrenzpräparat des Stovains in den Handel, welches sich in seiner Darstellung an die des Stovains anschliesst und als Monochlorhydrat des **Tetramethyldiamino-Benzoyl-Pentanons** bezeichnet werden kann. In

analoger Weise kann man noch viele andere Derivate des Stovains darstellen, welche nicht unwirksam sind. Es gleicht in seinen Eigenschaften denen des Stovains, reagiert aber neutral und ist nach einigen Autoren auch zu Schleichscher Anästhesie verwendbar. Braun betont jedoch, dass es wie das Stovain ausgesprochene Reizwirkung und Gewebsschädigung am Applikationsort und bei Anwendung 5%iger Lösungen Gangrän hervorruft. Am Auge traten bisher keine unbequemen Nebenerscheinungen hervor. Die letale Dose liegt nicht niedriger als beim Stovain.

11. **Ibogain** $C_{26}H_{33}N_3O$ ist nach Landrin das wirksame Alkaloid der am Kongo wie Kokablätter benutzten Wurzel der Ibogapflanze, Tabernanthe Iboga (Apocyanaceae). Es findet sich in Mengen von 0,6—1,0% in der Droge und soll sowohl in Bezug auf lokale als auf resorptive Wirkungen ein vollwertiges Ersatzmittel des Kokains sein. Die letale Dose beträgt für Meerschweinchen und Kaninchen 0,075 g, für Hunde 0,06 g. Weitere Mitteilungen fehlen, sind aber sehr wünschenswert.

12. Das in der Rinde einer Tabernaemontana (Apocynaceae) aus Kamerun enthaltene, chemisch bereits sehr genau untersuchte **Yohimbin** besitzt lokal anästhesierende Wirkungen für Schleimhäute in der Weise des Kokains. Gleichzeitig wird es als sexuelles Simulans empfohlen. Die Versuche meines Schülers Kakowski zeigten jedoch, dass es ein starkes Herzgift ist, dessen freie Abgabe an das Publikum verboten werden muss. Auf die Einzelheiten der schon über 100 Nummern umfassenden Lit. kann hier aus Raummangel nicht eingegangen werden. Das Mittel und seine Derivate werden sicher noch in der Toxikologie eine Rolle spielen.

13. In den seit alten Zeiten in Arabien und Abessinien als kokainartiges Genussmittel gekauten, als Kat oder Khât bezeichneten Blättern von Catha edulis Forsk. s. Celastrus edulis Vahl (Celastraceae) fanden Flückiger und Gerock 1887 zwei Alkaloide, das ölige Kathin und das feste Celastrin. Letzteres wirkt nach Ugol. Mosso (1891) wie Kokain. Alb. Beitter, welcher 1900 diese Versuche wiederholte, redet nur von einem Alkaloide, das er **Katin** nennt. Es lässt sich aus alkalischer Lösung mittels Chloroform ausschütteln und bildet spiessige Nadeln. Bei Fröschen ruft es nach Schmiedeberg Lähmungserscheinungen hervor. Die Salze krystallisieren zum Teil gut. Neben diesem Alkaloide ist in den Blättern ein intensiv riechendes äth. Oel, welches vielleicht an der Wirkung Anteil hat. Die Samen, welche nicht benutzt werden, enthalten 50% fettes Oel. Obwohl die Katblätter in Arabien und besonders in Jemen einen bedeutenden Handelsartikel bilden, ist von Vergiftungen durch Abusus derselben in der mir zugängigen Lit. nichts zu finden. Auch der in Nordamerika einheimische Celastrus scandens L. und der ostindische Celastrus paniculatus Willd. enthalten Stoffe von starker Wirkung und bedürfen eingehender Untersuchung.

14. Der Buschthee, Capthee oder Hungerthee der Hottentotten besteht nach P. Hennings aus den Blättern von Cyclopia Vogelii (Leguminosae, Podalirieae) und den Blattrudimenten von Grubbia rosmarinifolia. Nach älteren Autoren handelt es sich um die Blätter von Cyclopia genistoides Vent. Greenish (1880) in

Dorpat fand darin ein Glykosid **Cyclopin.** Dem Thee werden ähnliche Wirkungen wie den Kokablättern und den Kolanüssen zugeschrieben. Exakte Versuche liegen nicht vor. Von Vergiftungen durch dauernden Genuss desselben ist nichts bekannt. Da der Thee auch in Deutsch-Südwestafrika benutzt wird, erscheint eine erneute Untersuchung geboten. Dass er die Esslust anregt, scheint sicher zu sein. Bei Schmiedeberg findet sich die Angabe, dass er Koffein enthalte. Ich muss dies bestreiten.

17. Koffein.

Chemisches. Das K. gehört wie die früher schon besprochene Harnsäure (S. 153), das Adenin (S. 160) und das Guanin (S. 161) in die chemische Gruppe der Purinderivate, und zwar ist es **[1,3,7]-Trimethyl-[2,6]-Dioxypurin.** Das darin steckende [2,6]-Dioxypurin wird auch als Xanthin bezeichnet. Aus diesem Xanthin kann man nach Emil Fischer das K. künstlich darstellen. Aber auch eine Synthese z. B. aus der S. 963 erwähnten Barbitursäure ist nach demselben Autor möglich. Das K. kann echte Salze bilden (E. Schmidt); für den Arzt haben aber nur das freie K. sowie seine sogen. Doppelsalze Bedeutung. Letztere sind in Wasser leicht löslich und ermöglichen die Wirkung grosser Dosen, wie wir sie zur energischen Anregung der Diurese nötig haben. Das freie K. löst sich nur 1 : 80 T. Wasser (bei 15° C.), während es in siedendem 1 : 2, in Chloroform 1 : 9, in Alkohol 1 : 50 löslich ist. In Aether löst es sich sehr schwer, nämlich nur 1 : 1300. Das K. wurde 1820 von Runge im Kaffee entdeckt.

Botanisches. Von Drogen, welche K. enthalten, nenne ich 1. die Samen von Coffea arabica (Rubiaceae), unsern Kaffee; 2. die von Cola acuminata R.Br. s. Sterculia acuminata Beauv. (Sterculiaceae), die echten Kolanüsse; 3. die von Paullinia sorbilis (Sapindaceae), welche in zerstampftem Zustande die Guaranapaste liefern; 4. die Blätter von Thea chinensis (Camelliaceae), unsern Thee; 5. die von Ilex paraguayensis Wild. und 12 anderen Arten von Ilex (Ilicineae), welche den Maté oder Paraguaythee liefern; 6. die von Ilex cassine Wild. und Ilex Dahoon Wolt., welche in Virginien und Carolina als Yopon oder Apalachenthee ein beliebtes Genussmittel bilden; 7. die Samen des Kakao, Theobroma Cacao (Sterculiaceae), welche neben dem Theobromin auch ein wenig Koffein enthalten. Die grösste Ausbeute an K. liefert die Guaranapaste, nämlich bis 5%; die trockenen Theeblätter liefern bis 4%, die Kolanüsse 2%, die Kaffeebohnen bis 2%. Kleine Mengen lassen sich auch aus dem Fruchtfleisch und den Blättern des Kaffeebaumes gewinnen. Die Matéblätter liefern nach Charles 0,79%, die von Ilex cassine nach Schlegel bis 0,33% K. Von dem K. der Kaffeebohnen geht beim Rösten meist eine beträchtliche Menge verloren. Die gewöhnlichen Kaffeesorten enthalten durchschnittlich nach dem Brennen 1,26—1,50% K. Eine kleine Tasse guter Kaffee enthält nach Katz etwa 0,1 g K. Es ist nicht uninteressant, zu erfahren, dass der von Coffea Humboldtiana Baillon stammende Komorenkaffee nach Bertrand gar kein K. enthält, obwohl er nur eine Varietät unseres arabischen Kaffeebaumes sein soll. Auch drei ferner

stehende Arten sind frei von K.; sie enthalten statt dessen das bittere Kafamarin. Fast alle genannten Drogen enthalten in der Form, wie wir sie als Genussmittel benutzen, noch andere wirksame Bestandteile. So enthält der Kaffee noch Koffearin, eine Gerbsäure (siehe S. 151) und Röstprodukte, von denen der Furfuralkohol schon S. 949 besprochen wurde. Früher glaubte man an eine Koffeon genannte flüchtige Substanz. Im Thee findet sich in Form eines ätherischen Oeles ein riechendes Prinzip sowie das unten noch zu besprechende Theophyllin und ebenfalls viel Gerbsäure. Auch im Maté ist eine Gerbsäure (vergl. S. 151) enthalten. In den Kolanüssen findet sich Kolatin, Kolanin, Kolarot, Gerbstoff etc. Für die Güte einer Theesorte oder Kaffeesorte ist daher der Gehalt an K. keineswegs das Ausschlaggebende. Beim Thee bevorzugt der Engländer die gerbsäurereichen, der Russe mit Recht die gerbsäurearmen Sorten.

Aet. Gelegenheit zu akuten Vergiftungen giebt heutzutage namentlich die medizinale Anwendung der Doppelsalze am Krankenbett. Die chronische kommt bei Theetrinkern, Kaffeeschwestern hin und wieder vor. Die Menge des nach Deutschland importierten Kaffees betrug im Jahre 1892 122 Millionen Kilo; sie stieg 1896 auf 130 Millionen, 1898 auf 153 Millionen, 1900 auf 162 Millionen und beträgt jetzt über 172 Millionen Kilo pro Jahr. Die Menge des nach Deutschland importierten Thees betrug 1897 2,6 Millionen Kilo, jetzt aber bereits über 3,5 Millionen Kilo pro Jahr. Mit Rücksicht auf diese enormen Zahlen ist der Verdacht von Stoll, die chronische Kaffee- und Theeverg. könne bei uns im Zunehmen sein, nicht ganz unberechtigt. Von ausserdeutschen Ländern ziehen namentlich die mohammedanischen unsere Aufmerksamkeit auf sich. So berichtete Landerer von Türken, welche täglich 50—80 Tässchen stärksten Kaffees trinken und dabei aufs schwerste chronisch erkranken. Vereinzelt sind auch Kaffee- und Koffeinselbstmordversuche vorgekommen. Theevergiftungen sind selten; am häufigsten kommen chronische bei Theekostern als Berufskrankheit vor. Auf eine eigenartige Genese der chronischen Theevergiftung hat kürzlich Netolitzky hingewiesen, nämlich auf die durch Rauchen von Theezigaretten entstehende. Diese Sitte kommt in England jetzt vor. Von Kolaverg. ist mir nur ein Fall bekannt.

Wirk. Das Koffein bedingt schon in kleinen Dosen central eine Reizung des Centralnervensystems, so dass die Leistungsfähigkeit des Gehirns und Rückenmarks zunimmt. Darauf beruht die Brauchbarkeit der genannten Drogen als Genussmittel. Bei grösseren Dosen steigert sich die Reflexerregbarkeit bei Kalt- und Warmblütern bis zum Ausbruch von Tetanus. Unabhängig davon verursacht das Mittel peripher eine Muskelveränderung, die mit der Wärme- oder Totenstarre nicht nur der äusseren Erscheinung nach, sondern nach Al. Schmidt auch dem Wesen nach identisch zu sein scheint, da bei beiden Prozessen eine Zunahme des Fermentes eintritt, durch welche nach Al. Schmidt die Fibringerinnung und das Starrwerden der Muskeln zu stande kommt. Die Muskelsteifigkeit der Frösche nach K. hat Voit zuerst (1866) gesehen und Johannsen in Dorpat (1869) zuerst richtig gedeutet. Ungemein auffallend ist, dass unsere zwei gewöhnlichsten Froscharten

sich gegen das K. ganz verschieden verhalten. Bei Rana esculenta stellt sich nach 15—20 mg K. zunächst nur die centrale Wirkung, d. h. ein typischer Tetanus, ganz wie nach Strychnin ein. Bei Rana temporaria tritt umgekehrt anfangs nur die periphere Wirkung, d. h. die Muskelveränderung ohne eine Spur von erhöhter Reflexerregbarkeit ein. Später gleicht sich das Vergiftungsbild beider Arten etwas aus. Der absteigende Schenkel der Zuckungskurve der Froschmuskeln ist nach Buchheim & Eisenmenger um das 2—3fache verlängert. Bei nicht toxischen Dosen ist bei Fröschen nicht nur die absolute Kraft der Einzelzuckung (Dreser), sondern auch die Summe der bis zur Ermüdung, also bei sehr vielen Zuckungen geleisteten Gesamtarbeit (Kobert) vermehrt. Auch die Erregbarkeit der Muskeln ist gesteigert (Paschkis & Pal). Die absolute Kraft des Herzmuskels des Frosches wird durch sehr kleine Dosen von K. gesteigert (Dreser); am Säugetierherzen handelt es sich schon bei kleinen Dosen um Reizung des sogen. exzitomotorischen Apparates (Cushny & Van Naten), mag man sich diesen nun muskulär oder nervös vorstellen. Dadurch kommt es zu Beschleunigung der Pulsfrequenz, selbst noch am atropinisierten Herzen; noch grössere Dosen machen den Herzschlag irregulär (Johannsen, Aubert, Cushny & Van Naten). Das Pulsvolumen wird bei schlecht arbeitenden Herzen erst vermehrt und bei grossen Dosen sekundär vermindert. Die Gefässe werden durch Reizung des vasomotorischen Hauptcentrums schon bei kleinen Dosen verengt und dadurch der Blutdruck gesteigert; die vasomotorischen Rückenmarkscentren sind daran nur wenig mitbeteiligt (Swirski). Hinreichend grosse Dosen können auch das Vaguscentrum zeitweise erregen und dadurch Pulsunregelmässigkeiten bedingen (Swirski). Die Diurese wird von K. auch an der ausgeschnittenen Niere noch angeregt, beruht also nicht auf Veränderungen des Blutdruckes und des Gefässkalibers; betreffs der vielen dabei in Betracht kommenden Einzelheiten sei auf die unten genannten Spezialarbeiten verwiesen.

Das physiologisch-chemische Verhalten des K. im Organismus ist ein sehr interessantes. Nur ganz geringe Mengen finden sich im Harn als unverändertes K. wieder. 10% der dargereichten Menge finden sich als Abbauprodukte im Harn; alles übrige wird völlig in die normalen Endprodukte des Stoffwechsels umgewandelt. Von solchen Abbauprodukten nenne ich durch Methylaustritt entstandenes Mono-[3]-Methylxanthin, Mono-[7]-Methylxanthin sowie die drei Dimethylxanthine, welche wir als Theobromin, als Theophyllin und als Paraxanthin unten noch zu besprechen haben werden.

Sympt. Wir müssen beim Menschen eine akute und eine chronische Koffeinverg. unterscheiden. Bei der akuten Verg. kommt es zu rauschartigen Erregungszuständen mit Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerz, Zittern, Unruhe, Schlaflosigkeit, Gedankenverwirrung, Delirien, Herzklopfen, Zylindrurie, Albuminurie, Steifheit der Muskeln, selbst zu richtigen Krämpfen. Der Tod erfolgt durch Herzlähmung. Bei allen Herzkrankheiten ist die Gefahr von seiten des Herzens eine besonders grosse, und daher wird bei solchen Zuständen das Kaffeetrinken meist mit Recht untersagt. Ein Mann, welcher 4 g zitronensaures K. eingenommen hatte, bekam nach 15 Minuten Brennen auf der Brust,

Zittern, Schwindel, Brechdurchfall, Diurese, Leibschmerzen, sehr beschleunigten Puls und Kollaps. Trotz recht unverständiger Behandlung wich der Kollaps nach 9 Stunden, und nach 3 Tagen war der Patient wieder völlig normal. Bei Wassersüchtigen, denen wir grosse Dosen (1,0) von Coffeino-Natrium salicylicum geben, sehen wir leichte Delirien sehr häufig, ohne dass deshalb die Kur misslänge. Die Lit. weist einige zuverlässige Selbstversuche von Aerzten auf, die recht lehrreich sind. Am bekanntesten ist der Selbstversuch von Frerichs, der 1,5 g Koffein nahm, um die Wirkung zu studieren, welche diese hohe Menge auf ihn ausüben würde. Nach Ablauf einer Viertelstunde trat Pulsbeschleunigung mit vermehrter Härte und Füllung der Pulsadern, Schwindel, Ohrensausen, Benommenheit, allgemeine Unruhe und Unmöglichkeit, bestimmte Ideen zu fixieren und gewisse Gedanken auszudenken, ein. Nach einer Stunde stellte sich Erbrechen ein, worauf allmählich sämtliche Erscheinungen zurückgingen, ohne dass eine Nachwirkung zurückblieb. Viele Jahre später hat Felix Wilhelm, um zu prüfen, wie sich die Gesamtwirkung des Kaffeeaufgusses auf die einzelnen Bestandteile, namentlich auf das Koffein und das sogen. Koffeon, verteilt, eine Reihe von Selbstversuchen gemeinsam mit Neumann unter Kontrolle von K. B. Lehmann vorgenommen. 0,5 g freies Koffein erzeugten bei Wilhelm nach 40—50 Minuten eine Herabsetzung der Pulszahl in der Minute von 72—75 Schlägen auf 69—70, Harndrang und leichtes Zittern der Finger, das noch etwa eine Stunde fortdauerte. Die Temperatur betrug zu Anfang des Versuches 37,0 und hielt sich während der ganzen Versuchsstunde auf etwa der gleichen Höhe (36,9). Das spezifische Gewicht des am Ende des Versuches entleerten Harnes betrug 1,008, während dasselbe ohne Kaffee oder Koffein 1,020 betragen hatte. Die doppelte Menge, also 1,0 g, freies Koffein in 200 g Wasser genommen, nachdem der Puls in bequemer Rückenlage gleichmässig geworden war, verlangsamte den Puls im Laufe der ersten Stunde von 75 auf 66 Schläge in der Minute; die Körperwärme blieb ungefähr dieselbe. Nach einer halben Stunde stellte sich Unruhe ein, alsbald Harndrang, Zittern der Finger, einige Minuten später Gefühl von Blutwallung nach dem Kopfe, voller harter Puls, stärkeres, noch über eine Stunde anhaltendes Zittern der Finger und allgemeines Unbehagen. Eine Stunde nach Einnahme des Koffeins erfolgte Harnentleerung; das spezifische Gewicht desselben betrug 1,008. Hierauf eine Stunde Ruhelage, während deren der Puls wieder auf 70 Schläge stieg. Kurz nach dem Aufstehen Wallung nach dem Kopfe, etwa wie kurz vor einer Ohnmacht, Bedürfnis nach kühler, frischer Luft. Beim Gehen grosse Unsicherheit, etwa wie nach dem ersten Aufstehen nach mehrtägiger fieberhafter Krankheit, und überhaupt Angegriffensein und Unruhe. Zittern der Hände noch gegen Abend (der Versuch hatte halb 11 vormittags begonnen) und nachts von 10—12 Uhr erträgliche Kopfschmerzen. Nach kleinen Mengen Bieres vorübergehendes Wohlbefinden. Grosse Mühe, die Gedanken zusammenzufassen, sowie Abgespanntheit am Abend und noch am folgenden Tage. Etwa die gleichen Erscheinungen stellten sich bei den beiden Herren Wilhelm und Neumann bei einem weiteren Versuche mit einem Filtrat von je 50 g Kaffeebohnen und ferner bei Einnahme von je 0,5 g freiem Koffein ein, so dass sich ein Unterschied zwischen den an Koffeingehalt gleichen Versuchsgetränken, dem

Kaffeeabsud und der Koffeinlösung, nicht ergab. Ich führe diese Selbstversuche besonders deshalb an, weil sie zeigen, dass die Mengen, welche wir für gewöhnlich in einer Tasse Kaffee zu uns nehmen, relativ schwach wirken. Viele Tassen aber auf einmal zu trinken, widerraten obige Versuche durchaus. Uebrigens würden dieselben ein etwas abweichendes Ergebnis geliefert haben, wenn sie an weiblichen Personen und mit Thee angestellt worden wären, wie das folgende zeigt. Nach Lortat-Jacob & Sabareanu kam es nämlich in Japan bei einer Gesellschaft, welche einen Aufguss aus ganz frisch geerntetem Mai-Thee genoss, zu Erkrankung von drei Frauen, während die Männer leidlich wohl blieben. Bei der ersten Frau, welche gerade ihre Regel hatte, stellten sich Schwindel, Atemnot und wehenartige Schmerzen ein. Bei der zweiten trat die vor 24 Stunden beendete Menstrualblutung in kopiösem Grade abermals auf. Bei der dritten, welche im fünften Monat der Schwangerschaft sich befand, begannen heftige Wehen, die zum Abfluss von Fruchtwasser und zu Kreuzschmerzen Veranlassung gaben. Diese Wehen verloren sich erst nach 7 Tagen, und erst nach 9 Tagen wurden wieder Kindsbewegungen empfunden. Schmey berichtete 1895 einen Fall von Vergiftung einer Dame durch Kolaschokolade. Die Symptome bestanden in furchtbarer Mattigkeit, Kopfschmerzen, Wallungen nach dem Kopfe und Uebelkeit. Die folgende Nacht war noch sehr unruhig, dann erfolgte Genesung.

Die chronische Thee- und Kaffeevergiftung äussert sich nach Mendel in Kopfschmerzen, Neurasthenie, Schwächung der Muskelkraft, Zittern der Hände, Angst, Palpitationen, Kältegefühl, Obstipation, venöser Plethora, Neigung zu Hämorrhoidalleiden, Schlaflosigkeit, nervöser Dyspepsie, Kardialgie etc. Die Entziehung des liebgewordenen Genussmittels fällt bei solchen Personen schwer, da sie nach dem Aufstehen kaum die Zeit des Frühtrunkes erwarten können und bei Verlängerung der Zeit bis zu diesem Genusse unleidlich werden. Durch E. Erdmann ist gezeigt worden, dass der Furfuralkohol an der chronischen Kaffeevergiftung vermutlich wesentlich mit beteiligt ist, doch liegen chronische Vergiftungsversuche an Tieren weder mit Koffein noch mit Furfuralkohol bis jetzt vor. Auch über die Wirkung der riechenden Kaffeebestandteile bei chronischer Darreichung wissen wir noch nichts.

Nachw. K. lässt sich aus alkalischer Lösung mit Chloroform leicht ausschütteln. Die kalte konz. wässerige Lösung darf sich weder mit Chlorwasser noch mit Jodlösung trüben (was auf fremde Alkaloide hinweisen würde) noch mit Ammoniak färben. Frisch hergestellte Gerbsäurelösung, tropfenweis zu wässeriger Lösung von K. zugesetzt, ruft erst einen Niederschlag hervor, um ihn dann wieder aufzulösen. Auf dem Uhrglas verdunstete K.-Lösung darf weder von konz. Schwefelsäure noch von Salpetersäure gefärbt werden. Wird eine Lösung von 1 Teil K. in 10 Teilen Chlorwasser oder Bromwasser auf dem Wasserbade eingedunstet, so hinterbleibt ein gelbroter Rückstand von Amalinsäure, die durch sofortiges Betupfen mit einem Tropfen Ammoniak purpurrot wird. Dieselbe Reaktion gilt auch für Xanthin (Weidel).

Lit. Aeltere Arbeiten finden sich aufgezählt bei H. Schulz, Eulenburgs Realenc. Bd. 5, 1895, p. 22 und bei Binz im Arch. exp. P. Bd. 9, 1878, p. 31. — Brill, Das Koffein. Diss. Marburg 1862 (mit Lit.). — O. Nasse, Beitr. z. Physiol. der Darmbewegungen. Leipzig 1866. — Buchheim & Eisenmenger, Eckhardts Beiträge Bd. 5, 1870, p. 112. — Osk. Johannsen, Ueber die Wirkungen des Koffein. Diss. Dorpat 1869. Vergl. Arch. exp. P. Bd. 2, 1873, p. 62. — R. Wey-

rich, Beitr. zur Chemie des Thees u. des Kaffees. Diss. Dorpat 1872. — Aubert, Pflüg. Arch. Bd. 5, 1872, p. 589 und Bd. 9, 1874, p. 115. — Roux, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1, 1874, p. 592. — Binz, Arch. exp. P. Bd. 28, 1891, p. 197. — Nachum Schutzkwer, Das Koffein u. sein Verhalten im Tierkörper. Diss. Königsberg 1882 (unter Jaffé). — Fubini & Ottolenghi, Moleschotts Unters. Bd. 13, 1883, Heft 2—3. — Kobert, Arch. exp. P. Bd. 15, 1881, p. 65. — Fort, Bullet. de thér. 1883, 30 juin, p. 550 (ak. Kaffeeverg. mit Krämpfen und 18 flüssigen Stühlen). — Ch. Routh, Lancet 1883, 16 april (Koffeinverg.). — Klemptner, Ueber die Wirk. des dest. Wassers und des K. auf die Ursache der Muskelstarre. Diss. Dorpat 1883. — Kügler, Ueber die Starre des Säugetiermuskels. Diss. Dorpat 1883. — E. N. Liell, New York med. Journ. 1885, 19 sept. (K.-Verg. mit Muskelkontrakturen). — L. Lereboullet, Gaz. hebd. 1885, Nr. 39 (Koffeinismus). — W. Bullard, Boston med. and surg. Journ. 1886, 8 april, p. 314 (chron. Theeverg. von 163 Personen, mit Nervosität und Hysterie). — Eloy, Union méd. 1886, Nr. 76, p. 97 (chron. Theeverg. von 3 Personen mit Neurasthenie). — Slayter, Lancet 1886, 24 april, p. 784 (nach chron. Theekauen Delirien und Zittern). — Paschkis & Pal, Med. Jb. der Wiener Aerzte-Ges. Jg. 1886, p. 611. — W. v. Schroeder, Arch. exp. P. Bd. 22, 1886, p. 39 u. Bd. 24, 1887, p. 85 (Diurese). — Dreser, ebenda Bd. 24, 1888, p. 233 (Herzwirk.). — Glogauer, Ther. Mh. 1888, p. 197 (Kaffeeverg.). — M. Cohn, ebenda 1889, p. 139 (Kaffeeverg.). — F. Mendel, B. kl. W. 1889, p. 876 (chron. Kaffeeverg.). — Geraty, Lancet 1889, febr., p. 219 (Koffeinverg.). — Dreser, Arch. exp. P. Bd. 27, 1890, p. 50 (Herzwirk.). — Binz, ebenda Bd. 28, 1891, p. 197 (Temp.). — Dreser, ebenda Bd. 29, 1892, p. 314 (Diurese). — Heerlein, Pflüg. Arch. Bd. 52, 1893, p. 165 (Wirk. auf den Stoffwechsel). — Tschirwinsky, Arch. exp. P. Bd. 33, 1894, p. 160 (Wirk. auf den Lymphfluss). — Wood, Americ. med. News 1894, 3 nov. (chron. Theeverg.). — Bongers, Arch. exp. P. Bd. 35, 1895, p. 421 (Ausscheidung in den Magen). — Jacobj, ebenda p. 216 (Glukosurie). — Albanese, ebenda p. 449 (Umwandlung). — Eug. Rost, ebenda Bd. 36, 1895, p. 58 (Ausscheidung, Nachw.). — Vinci, Arch. di Farmacol. e Terap. 3, 1895, p. 385 (Blutdruck). — Felix Wilhelm, Ist das Koffein an der Kaffeewirkung beteiligt? Diss. Würzburg 1895; Arch. f. Hyg. Bd. 32, p. 310. — E. Fischer & L. Ach, Chem. Ber. Jg. 28, 1895, p. 3135 (Synthese). — Bodzyński & Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. 36, 1895, p. 45 u. Bd. 37, 1896, p. 385 (Abbauprodukte). — N. Th. Gamaleja, Wratsch 1896, p. 91 (K. macht Chromatolyse des Zellkerns). — Hellin & Spiro, Arch. exp. P. Bd. 38, 1897, p. 368 (K. bei künstlicher Nephritis). — P. Charles, Journ. de Pharm. et de Chim. 1896, Nr. 3 (Kolanüsse). — J. Gadamer, Arch. der Pharmazie Bd. 237, 1899, p. 58 (Koffeinbestimmungen). — M. Krüger, Chem. Ber. Jg. 32, 1899, p. 2818 (Ausscheidungsprodukte beim Hund). — Archetti, Bollet. chim. farm. 1899, p. 340 (empfindliche Reaktion). — C. Binz, Inn. Cbl. 1900, Nr. 47, p. 1169 (Wirk. des Kaffeedestillates). — Archangelsky, Arch. internat. de Pharmacod. 7, 1900, p. 405 (über dasselbe). — Leo Schwarz, Arch. exp. P. Bd. 43, 1900, p. 23 (Diurese). — Bock, ebenda p. 367 (Wirk. auf das Warmblüterherz). — Cushny & Van Naten, Arch. internat. de Pharmacod. 9, 1901, p. 169 (Wirk. auf Puls u. Herz). — J. Katz, Karlsbader Naturforsch.-Vers., Pharmaz. Sektion 1902 (quantit. Best. in Drogen). — K. B. Lehmann & Tendlau, Arch. f. Hyg. Bd. 32, p. 327 (Wirk. des Theeöles). — K. B. Lehmann & Rohrer, ebenda Bd. 44, 1902, p. 203 (Wirk. des Kaffee- u. Theedestillates). — E. Erdmann, Chem. Ber. Jg. 35, 1902, p. 1846; Arch. exp. P. Bd. 48, 1902, p. 233 (im Kaffeedestillat giftiger Furfuralkohol). — Wiechowski, Arch. exp. P. Bd. 48, 1902, p. 401 (Wirk. auf Hirnzirkulation). — Korentschewsky, ebenda Bd. 49, 1903, p. 16 (Wirk. auf Amoeben). — F. W. Neger & L. Vanino, Der Paraguaythee. Stuttgart 1903. — N. Pawlowsky, Arb. des med.-chem. Institutes zu Tomsk, hsgbn. von Fr. Krüger, Bd. 1, 1903, p. 53 (Wirk. von Thee u. Kaffee auf die Pepsinverdauung). — Nestler, Chem.-Ztg. 1903, Nr. 32 (auch die Rinde des Theestrauches enthält Koffein). — J. Katz, Arch. der Pharmazie Bd. 242, 1904, p. 42 (Koffeingehalt des Kaffeeaufgusses). — L. Graf, Ztschr. f. öff. Chem. 1904, p. 279 (neues Kaffeealkaloid). — F. Kloumann, Bakt. Cbl. Bd. 26, 1904, Orig. Heft 2 (Wirk. von Koffein auf Typhus- u. Kolibakterien). — Lortat-Jacob & G. Sabareanu, Bull. méd. 18, 1904, Nr. 14. — G. Swirsky, Pflüg. Arch. f. Phys. Bd. 104, 1904, p. 260 (Wirk. auf das Vaguscentrum). — Joh. Biberfeld, ebenda Bd. 105, 1904, p. 308 (Diurese). — O. Loewi, Arch. exp. P. Bd. 53, 1905, p. 15, 33 u. 56 (Diurese). — P. Bergell & P. F. Richter. Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 1, 1905, p. 655 (Diurese durch Xanthinsubstanzen). — Gabr. Bertrand,

Bull. des sciences pharmacol. 1905, p. 152 (neue Arten der Gattung Coffea). — Goris, Journ. de Pharm. et de Chim. 1905, p. 560 (Kolatin). — Hans Stoll, Alkohol u. Kaffee in ihrer Wirk. auf Herzleiden u. nervöse Störungen. Zweite Aufl. Leipzig 1905. — Fritz Netolitzky, Z. f. Nahrungs- u. Genussm. 1903, p. 982. — Henderson & O. Loewi, Arch. exp. P. Bd. 53, 1905, p. 56 (K. steigert die Nierendurchblutung ohne Volumzunahme des Organs).

Anhang. Das Koffein ist der für uns wichtigste Repräsentant der in Pflanzen sich findenden **Xanthinsubstanzen;** über die anderen sei wenigstens kurz berichtet. Während von Trimethylxanthinen nur eins existiert, nämlich das Koffein, sind von Dimethylxanthinen drei bekannt, nämlich das Theophyllin, das Theobromin und das Paraxanthin.

1. Das 1888 von A. Kossel im Extrakte der Theeblätter entdeckte **Theophyllin** ist **[1,3]-Dimethylxanthin.** Ein damit identisches Präparat ist auf synthetischem Wege mehrfach dargestellt worden. Ein solches ist das **Theocin.** Da das Pflanzenprodukt nur schwer zu beschaffen ist, hat es arzneilich keine Bedeutung, während das künstlich dargestellte Theophyllin und die Doppelsalze desselben, wie Th.-Natrium, Th.-Natrium-aceticum und Th.-Natrium-salicylicum, bei Wassersucht sehr häufig verwandt worden sind. Sommer hat aus der Lit. 855 Fälle zusammengestellt, in welchen es bei Wassersucht angewandt worden ist, darunter 175, in welchen alle anderen Diuretika vorher versagt hatten, während Theophyllin einen vollen Erfolg hatte. Aber dieser Erfolg wird nicht immer gefahrlos erkauft. Es macht unter Umständen Uebelkeit, Erbrechen, epileptiforme Krämpfe, Blutungen in die Magenschleimhaut und hämorrhagische Magengeschwüre. Zwei Patienten von Allard gingen daran zu Grunde. Auch Schoenborn sah sehr bedrohliche Erscheinungen auftreten. Schmidt sah Nierenreizung bei Tieren eintreten. Tierversuche Allards bestätigten, dass auch die anderen bedrohlichen Erscheinungen wirklich Folge des Mittels sind. Schlesinger empfiehlt deshalb als Maximaltagesdose des Theophyllinum purum 0,8 g. Im Thee ist die Menge des Theophyllins so gering, dass sie bei mässigem Genusse nicht in Betracht kommt. Dass aus Koffein im Organismus der Warmblüter Theophyllin durch Entmethylierung entstehen kann, wurde S. 1031 erwähnt.

Lit. Minkowski, Ther. d. Gegenw. 1902, Nov. — Meinertz, Ther. Mh. 1903, p. 58. — Hess, ebenda p. 196. — Doering, M. m. W. 1903, Nr. 9. — Kramer, ebenda Nr. 13. — Stein, Prager m. W. 1903, Nr. 16. — Streit, Heilkunde 1903, April. — Z. Rattner, Prakt. Versuche am Krankenbette über die diuretische und antihydropische Wirk. des Th. Diss. Würzburg 1903. — Schlesinger, Ther. d. Gegenw. 1903, p. 115. — H. Dreser, B. kl. W. 1903, Nr. 42. — Combemale & Vasseur, Echo méd. 1903, Nr. 34. — Schmidt, Bull. de thér. 1903, 15 aug. — Stross, W. kl. Rundschau 1903, Nr. 20. — Sigel, B. kl. W. 1904. — Alkan & Arnheim, Ther. Mh. 1904, Jan. — E. Allard, D. Arch. f. kl. M. Bd. **80**, 1904, p. 510. — H. Dreser, Pflüg. Arch. Bd. **102**, 1904. — M. Sommer, Ther. Mh. 1905, p. 285. — H. Laengner, ebenda 1905, p. 283. — H. Schlesinger, M. m. W. 1905, p. 1095. — A. Gautherin, La caféine et la théocine, leur action élective sur le système musculaire, leurs inconvénients, leurs dangers. Paris 1905.

2. Das **Paraxanthin** oder **[1,7]-Dimethylxanthin** findet sich nach Salomon normalerweise im Menschenharn und zwar in Mengen von 1,2 mg pro Liter Harn. In einem von Rachford beschriebenen Falle, wo sich diese Substanz in so grosser Menge im Organismus

bildete, dass der Harn 8 mg pro Liter enthielt, kam es zu epileptiformen Anfällen, welche Rachford auf das P. bezieht. Das künstlich hergestellte P. haben Schmiedeberg & Ach vergleichend auf seine diuretische Wirkung geprüft und gefunden, dass sie noch stärker als die des Theophyllins ist. Es ist diejenige Purinsubstanz, welche am stärksten Muskelstarre und am stärksten Diurese hervorruft. Diese zwei Wirkungen gehen nämlich nach Schmiedeberg Hand in Hand. Dass es auf die Muskeln koffeinartig wirkt, hatte für das Paraxanthin des Harns schon Salomon gefunden. Zu therapeutischen Zwecken dürfte es nur sehr vorsichtig verwandt werden.

Lit. B. K. Rachford, Med. News 1894, 26 mai u. 3 nov. — M. Krüger & G. Salomon, Z. f. physiol. Ch. Bd. **21**, 1895, p. 169 (das Paraxanthin wirkt analog dem Heteroxanthin, aber viel stärker). — O. Schmiedeberg, Chem. Ber. Jg. **34**, 1900, p. 2550. — N. Ach, Arch. exp. P. Bd. **44**, p. 319.

3. Das **Theobromin** ist seiner Struktur nach **[3,7]-Dimethylxanthin.** Es findet sich in den Kakaobohnen in Mengen von etwa 1,5% und zwar teils frei, teils glykosidisch gebunden. Es löst sich erst in 1600 Teilen kalten Wassers; auch in absol. Alkohol und in Aether ist es sehr schwer löslich, in Chloroform 1 : 105. Es kommt als Arzneimittel teils frei zur Verwendung, teils als Doppelsalz mit essigsaurem Natrium (**Agurin**), mit salicylsaurem Natrium (**Diuretin**) und benzoesaurem Natrium und Lithium (**Uropherin**). Es bewirkt nach Schmiedeberg stärkere Muskelstarre als Koffein, wirkt aber weniger krampferregend als letzteres. Es verengt weder die Gefässe noch steigert es den Blutdruck (v. Schroeder, Schmiedeberg), und doch ist es ein vorzügliches Diuretikum; v. Schroeder will diese Wirkung ausschliesslich durch spezifische Reizung der Absonderungszellen der Nieren erklären. Nach Plavec bewirkt das Mittel jedoch nur bei solchen Hydropischen ausgiebige Diurese, bei welchen die Herzthätigkeit bis dahin mangelhaft war. Er will gefunden haben, dass es die Ausgiebigkeit der Kontraktionen des Herzmuskels erhöht, dass es zweitens den Tonus der Vasomotoren herabsetzt, also die Gefässe erweitert, und dass es drittens infolge der vermehrten Zirkulation in dem erweiterten Gefässnetz der Niere dieser mehr Blut als vorher zuführe und schon dadurch die Nierenthätigkeit steigere. Nach meinen Versuchen besitzt das Theobromin unbedingt spezifische Reizwirkungen für die Niere. Die Giftigkeit des Mittels ist ohne Frage geringer als die des Theophyllins. Huchard empfiehlt Tagesdosen des reinen Theobromins von 2—5 g. Erst bei Ueberschreitung dieser Dosen soll es zu heftigen Kopfschmerzen, Albuminurie, Erbrechen etc. kommen. Ich sah schon nach Dosen von 1 g Benommenheit und Delirien eintreten.

Lit. W. v. Schroeder, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 85. — H. Huchard, Bull. gén. de Thér. 1896, p. 45. — O. Schmiedeberg, Chem. Ber. Jg. **34**, 1900, p. 2550. — N. Ach, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 319. — Joh. Bock, ebenda Bd. **43**, 1900, p. 367. — P. Schmidt, Ueber das Verhalten des Paraxanthins, Theobromins und des [3]-Methylxanthins im Organismus. Diss. Berlin 1904. — V. Plavec, Arch. internat. de Pharmacod. **13**, 1904, p. 275 (mit erschöpfender Lit.).

4. Von **Methylxanthinen** kommen drei in Betracht. Nach Albanese kommen auch diesen Substanzen diuretische Wirkungen zu, so dass sie therapeutische Bedeutung erlangen könnten, namentlich seit

sie zum Teil synthetisch darstellbar sind. Das [1]-**Methylxanthin** wurde von Krüger & Salomon im menschlichen Harn als normaler Bestandteil gefunden. Nach Eingeben von Paraxanthin oder von Koffein tritt es auch im Kaninchenharn auf (Krüger). Das [3]-**Methylxanthin** kommt im normalen Harn des Menschen und der Tiere nicht vor, wohl aber ist es nach Eingeben von grösseren Dosen von Koffein oder Theobromin im Harn von Menschen, Hunden und Kaninchen gefunden. Das [7]-**Methylxanthin,** welches auch **Heteroxanthin** heisst, ist von Salomon zuerst aus Menschenharn, dann auch aus Hundeharn isoliert worden. E. Fischer hat es aus Theobromin darstellen können. Die Wirkung des Heteroxanthins ähnelt sehr der des Paraxanthins; sie ist bei beiden teils eine örtliche, teils eine allgemeine. Die örtliche besteht bei Einspritzung in die Muskulatur in einer rasch eintretenden Kontraktion und Erstarrung derselben. Die resorptive Wirkung betrifft die Atmung, die Bewegungen und die Reflexe. Die Atmung wird von kleinen Dosen erregt, von grossen rasch gelähmt. Die Bewegungen der Skelettmuskeln werden nach und nach träge und unbehilflich. Die Ausbeute an dieser Substanz beträgt 0,75 mg pro Liter Menschenharn.

Lit. siehe bei H. Thierfelder, Handb. d. phys.-chemischen u. path.-chemischen Analyse, siebente Aufl. (Berlin 1903), p. 151—153.

5. **Andere Xanthinsubstanzen.** Das **Xanthin** ist [2,6]-**Dioxypurin,** das **Hypoxanthin** ist [6]-**Oxypurin,** das **Guanin** ist [2]-**Amino-**[6]-**Oxypurin** und das **Adenin** ist [6]-**Aminopurin.** Diese vier Substanzen, welche Kossel als Nukleinbasen erkannt hat, zeigen eine weite Verbreitung in den Geweben von Tieren und Pflanzen und gelangen daher mit der Nahrung alltäglich in unseren Organismus teils präformiert, teils als Muttersubstanzen, aus welchen sie sich abspalten. Bei Leukämie kann ihre Menge im Organismus sehr vermehrt sein, denn sie entstehen als Zerfallsprodukte des in den Kernen der Leukocyten enthaltenen Nukleins. Ihre Retention und Anhäufung im Körper kann vermutlich giftig wirken, denn **Xanthin** und **Hypoxanthin** besitzen ebenfalls beide eine den Methyl- und Dimethylxanthinen analoge Wirkung. Filehne kommt bei einer interessanten Versuchsreihe über die Wirkung des Koffeins und der ihm verwandten Xanthinsubstanzen zu dem Schlusse, dass mit dem successiven Fortfall der Methylgruppen das Vermögen, Muskelstarre hervorzubringen, zunimmt, das, die Reflexempfindlichkeit zu erhöhen, aber abnimmt und dafür einer centralen reflexlähmenden, also gerade entgegengesetzten Giftwirkung Platz macht. Auch am Herzen macht das Xanthin Zeichen von Starre. — Nach Horbaczewski sind Milzzellen im stande, noch extra corpus Xanthin $C_5H_4N_4O_2$ und Hypoxanthin $C_5H_4N_4O$ zu **Harnsäure** $C_5H_4N_4O_3$ zu oxydieren, als deren Vorstufen im Organismus sie daher angesehen werden müssen. Ueber Harnsäure ist S. 153 gesprochen worden. Ueber das weiter in diese Gruppe gehörende **Guanin** $C_5H_5N_5O$ und das **Adenin** $C_5H_5N_5$ ist ebenfalls schon S. 160—161 gesprochen worden. Das Guanin findet sich stets in reichlichen Mengen in den Exkrementen der Spinnen und der fischfressenden Seevögel (Möven, Fischreiher etc.), sowie im Guano von Peru, der ja hauptsächlich von fischfressenden Seevögeln

geliefert wird. Diese Vögel scheinen diese Substanz übrigens nicht selbst zu bilden; sie stammt vielmehr nach Voit aus den Fischschuppen, wo sie als Guaninkalk enthalten ist, sowie aus dem Sperma wenigstens mancher Fische. Sie hat selbstverständlich die Bedeutung eines Auswurfstoffes. Beim Schwein kommt sie in grosser Menge bei einer besonderen Krankheit, die mit unserer Gicht Aehnlichkeit hat und Guaningicht genannt wird, in Muskeln, Bändern und Gelenken als Ablagerungsprodukt vor und hat gelegentlich zur Verwechslung mit Trichinen Anlass gegeben. Kossel vermochte Guanin aus einigen Nukleinsubstanzen künstlich darzustellen. Dass nach Eingeben und Einspritzen von Adenin bei Ratten sich gichtartige Ablagerungen von **[6]-Amino-[2,8]-Dioxypurin** bilden, ist von Nicolaier entdeckt worden. Wir haben also drei gichtartige Krankheiten voneinander zu unterscheiden. Nach R. Kolisch kann schon Vermehrung der normalen Xanthinsubstanzen anatomische Veränderungen wenigstens der Nieren nach sich ziehen.

6. Von künstlich hergestellten sonstigen Substanzen, die als **Derivate von Purinsubstanzen** bezeichnet werden können, nenne ich die durch Auflösen von Koffein in konz. Schwefelsäure entstehende **Koffeinsulfosäure,** deren Salze nach Jacobj Diurese und Glukosurie an Tieren veranlassen können. **Hydroxykoffein** ist sehr wenig wirksam. **Aethoxykoffein,** der Aethyläther des vorigen, macht neben der typischen Koffeinwirkung noch centrale Lähmung, namentlich des Grosshirns. Das Gleiche gilt vom **Methoxykoffein. Aethyltheobromin, Aethylparaxanthin** und **Aethyltheophyllin** wirken nach Versuchen von Bergell & Richter an nephritischen Kaninchen diuretisch. Aethyltheophyllin wirkte schwächer als Aethyltheobromin. Nach Versuchen von Kotlar wirkt Aethyltheobromin gleichzeitig wie ein Narkotikum, indem es beim Frosche in absteigender Reihenfolge erst das Gehirn, dann das verlängerte Mark und zuletzt das Rückenmark lähmt. Nach Bergell & Richter wirken auch die Doppelsalze des Aethyltheobromins mit benzoesaurem und salicylsaurem Natrium diuretisch. Die gleiche Wirkung haben auch **Propyl-, Butyl-** und **Amyltheobromin.**

Lit. H. Thierfelder l. c. p. 141—150. — R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 61 (Wirk. des Hypoxanthin auf die Muskelsubstanz). — W. Filehne, Arch. An. u. Phys. 1886, p. 72. — H. Paschkis & J. Pal, Wiener med. Jb. **11**, 1886, p. 612. — Dario Baldi, Terapia moderna 1891, Nr. 12—18. — R. Kolisch, W. kl. Rundschau 1895, Nr. 43, p. 678. — M. Krüger & Salomon, Z. f. physiol. Ch. Bd. **21**, 1895, p. 169. — Jacobj, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 213. — Bodzyński & Gottlieb, ebenda Bd. **36**, 1895, p. 45 u. Bd. **37**, 1896, p. 385. — Kotlar, Wratsch 1898, Nr. 8, p. 1153. — Manfr. Albanese, Arch. exp. P. Bd. **43**, 1900, p. 305. — O. Schmiedeberg, Chem. Ber. Jg. **34**, 1900, p. 2550. — N. Ach, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 319. — Thomas, La Tribune méd. 1904, p. 777 (vergl. Blutdruckversuche mit 3 Xanthinsubstanzen). — P. Bergell & P. F. Richter, Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. **1**, 1905, p. 655.

18. Atropin und Hyoscyamin.

Chemisches. Das Atropin ist der toxikologisch wichtigste Repräsentant der Solanaceenbasen und der Gruppe der Tropeine. Unter Tropeinen versteht man nach Ladenburg (1879) esterartige Paarlinge des schon S. 1016 besprochenen Tropins mit aromatischen Säuren.

Solche Tropeine finden sich teils in der Natur, teils können sie künstlich dargestellt werden. Da das Tropin ein Pyrrolidinderivat ist, so gehören sämtliche Tropeine wie das Kokain und seine Derivate zur Pyrrolidingruppe der Alkaloide. Statt des Tropins kann bei der Bildung von künstlichen und natürlichen Alkaloiden auch das nahe verwandte Skopolin (oder Oscin nach Hesse) eintreten; die dadurch entstehenden Parlinge heissen nach E. Merck (1894) und nach Luboldt (1898) Skopoleine. Die Tropeine und Skopoleine gehören pharmakologisch und chemisch nebeneinander. Der wichtigste Repräsentant der Skopoleine ist das unten noch zu besprechende Skopolamin. Von grundlegender Bedeutung für die Erforschung der Konstitution der Solanumbasen ist die Verseifung des Atropins geworden. Beim Kochen z. B. mit Barytwasser zerfällt es in das basische Tropin und in Tropasäure:

$$\underset{\text{Atropin}}{C_{17}H_{23}NO_3} + H_2O = \underset{\text{Tropin}}{C_8H_{15}NO} + \underset{\text{Tropasäure}}{C_9H_{10}O_3}.$$

Demnach ist das Atropin aufzufassen als der Tropasäureester des Tropins. Die Konstitution der schon S. 147 erwähnten Tropasäure wurde bald darauf aufgeklärt und ihr folgende Formel zuerteilt:

$$\underset{\text{Tropasäure}}{\begin{array}{l} CH_2OH \\ \quad | \\ C_6H_5CH \\ \quad | \\ COOH. \end{array}}$$

Wasserabspaltung führt sie in Atropasäure über:

$$\underset{\text{Atropasäure}}{\begin{array}{r} CH_2 \\ \| \\ C_6H_5-C \\ | \\ COOH. \end{array}}$$

Umgekehrt wie der Prozess der Atropinzerlegung verläuft der 1879 von Ladenburg zuerst ausgeführte Prozess der Atropinsynthese. Er wird durch längeres Erhitzen von tropasaurem Tropin mit verdünnter Salzsäure ausgeführt. Dies war die erste künstliche Darstellung eines natürlich vorkommenden Alkaloides. Neben Atropin findet sich teils präformiert, teils bei der Verarbeitung der Belladonna entstehend ein schon 1831 von Kraut isoliertes Alkaloid, das Belladonnin, welches um ein Molekül Wasser ärmer ist als das Atropin und daher auch durch Wasserabspaltung künstlich nach der Formel

$$\underset{\text{Atropin}}{C_{17}H_{23}NO_3} - H_2O = \underset{\text{Belladonnin oder Apoatropin}}{C_{17}H_{21}NO_2}$$

dargestellt werden kann und dann auch als Apoatropin bezeichnet werden kann. Hesse nennt es Atropamin. Bei der Spaltung liefert es Tropin und Atropasäure. Ueber seine Wirkung, die mit der des Atropins durchaus nicht identisch ist, wird unten geredet werden. Ein drittes Alkaloid, Hyoscyamin genannt, welches dieselbe Formel wie das Atropin und dieselben Spaltungsprodukte wie dieses hat, so dass beide Alkaloide als stereoisomer angesehen werden müssen, findet sich neben Atropin in mehreren Solanaceen präformiert. Das Hyoscyamin ist linksdrehend, das Atropin dagegen optisch inaktiv. Lediglich durch Zusatz von etwas Natronlauge zur alkoholischen Lösung lässt sich Hyoscyamin glatt und quantitativ in Atropin umwandeln. Eine Zurückverwandlung von Atropin in Hyoscyamin ist dagegen noch nicht gelungen. Auch in der Wirkung sind sich beide Basen sehr ähnlich. Zwei weitere Alkaloide derselben Formel sind das Mandragorin und

das Pseudohyoscyamin, welche sich in anderen Solanaceen finden und nur unvollkommen erforscht worden sind. Das Atropin wurde 1831 von Mein und unabhängig davon 1833 von Geiger & Hesse in der Belladonna aufgefunden. Der letztgenannte Chemiker fand es bald darauf auch im Stechapfelsamen und nannte es, da er es für eine neue Base hielt, Daturin. Ich will nicht unerwähnt lassen, dass dieses Datura-Atropin nach früheren Versuchen nicht mit dem gewöhnlichen Atropin identisch wirken sollte. Das Atropin wird aus der wässerigen Lösung seiner Salze durch Zusatz von Kaliumkarbonat in kleinen Mengen nicht abgeschieden. Vermehrt man aber die Menge des Kaliumkarbonats, so fällt das Alkaloid aus und wird dann am besten zu weiterer Reinigung aus Alkohol umkrystallisiert. Die reine Base bildet säulenförmige bis spiessige Nadeln von bitterem und nachhaltig scharfem Geschmack. In Wasser ist sie kaum löslich; es löst sich aber gut in Alkohol, Chloroform und Amylalkohol, viel schwerer in Aether und Benzol und fast gar nicht in Petroläther. Mit Wasserdämpfen soll es in geringem Grade flüchtig sein.

Pharmakognostisches. Das Atr. findet sich in fast allen Teilen namentlich von zwei Pflanzen, nämlich von Atropa Belladonna (nigra und var. lutea), der Tollkirsche, und von Datura Stra-

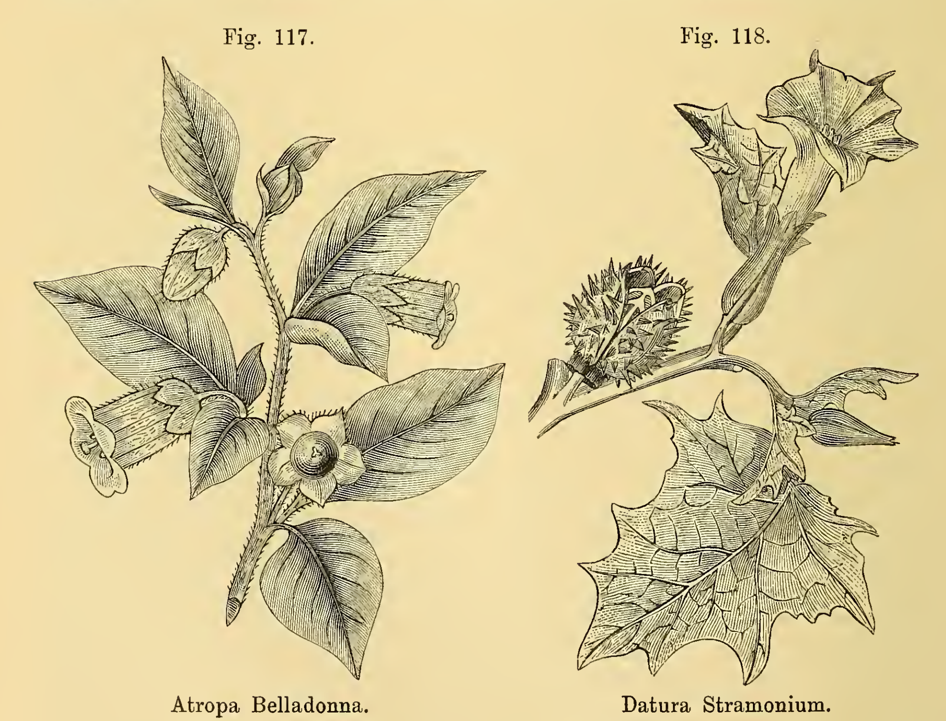


Fig. 117. Atropa Belladonna.

Fig. 118. Datura Stramonium.

monium, dem Stechapfel. Beide gehören zur Klasse der Solanaceen und sind mit Blüte und Frucht in Fig. 117 u. 118 dargestellt. In beiden sind neben Atropin noch andere Basen enthalten. Das Hyoscyamin findet sich in denselben zwei Pflanzen, sowie in verschiedenen

Arten von Hyoscyamus, namentlich in Hyosc. niger, dem Bilsenkraut (siehe Fig. 119, 120, 122), in Duboisia myoporoides, Scopolia atropoides und Scop. japonica, in Anisodus luridus (sämtlich zu den Solanaceen gehörig). Dymonds will auch in Lactuca sativa, dem Kopfsalat, und in Lactuca virosa, dem Giftlattich (Compositae), Atr. gefunden haben. Dieser Angabe ist von Braithwaite & Stevenson widersprochen worden, aber Farr & Wright haben in Lactuca virosa und in Lactuca muralis in der That ein pupillenerweiterndes Alkaloid mit Sicherheit nachgewiesen und dasselbe rein dargestellt. Ob dasselbe Atr. ist, kann allerdings zunächst noch bestritten werden. Ueber das Vorkommen des Atr. in der Belladonna ist neuer-

Fig. 119.

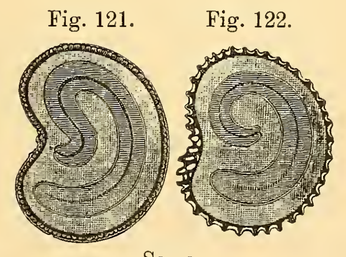


Hyoscyamus niger und die einzelnen Teile seiner Blüte sowie die (haarigen) Blätter.

Fig. 120.

a Bilsenkrautfrucht, noch geschlossen.
b Bilsenkrautfrucht nach dem Aufspringen des Deckels.

Fig. 121. Fig. 122.



Semen
Stramonii Hyoscyami
im Durchschnitt.

dings viel gestritten worden, nachdem Finzelberg die Behauptung aufgestellt hatte, dass die Wurzel dieser Pflanze der früheren Annahme entgegen nur Hyoscyamin enthalte. Bei einer Nachprüfung dieser Angabe fanden E. Schmidt & Schütte, dass die jüngeren, wild gewachsenen Belladonnawurzeln präexistierend nur Hyoscyamin enthalten, hingegen die älteren neben Hyoscyamin auch Atropin, jedoch nur in verhältnismässig kleiner Menge. Die gleiche Beobachtung wurde auch an älteren, kultivierten Belladonnawurzeln gemacht. Die reifen Beeren kultivierter Atropa Belladonna nigra enthalten Atr. und Hyoscyamin, dagegen die der wildwachsenden nur Atr. Die reifen Früchte von Atropa Belladonna var. lutea enthalten ebenfalls nur Atr. vielleicht neben Atropamin. Die unreifen, wild gewach-

senen Früchte der schwarzen Tollkirsche führen hauptsächlich nur Hyoscyamin neben geringen Mengen von Atr. Die Blätter beider Tollkirschenarten enthalten Hyoscyamin und Atr., letzteres nur in kleinen Mengen. Frische und alte Samen von Datura Stramonium enthalten im wesentlichen Hyoscyamin neben kleinen Mengen von präformiertem Atr. und Skopolamin. In Japan gewachsene Exemplare von Datura alba enthielten Hyoscyamin und wenig Atropin; in Amerika kultivierte Exemplare enthielten auch Skopolamin. Die Menge der beiden Alkaloide Atr. und Hyoscyamin ist namentlich in der Wurzel der Tollkirsche recht bedeutend; zu Vergiftungen haben aber auch schon die Blätter und Beeren oft genug Anlass gegeben. Auch beim Stechapfel haben bereits alle Teile gelegentlich vergiftend gewirkt. Was die morphologische Verteilung der Alkaloide in den Pflanzengeweben der Wurzeln und Stengel anlangt, so sitzen sie nach A. de Wèvre besonders in der Epidermis und bei Belladonna in der Nachbarschaft des Bastes. Mit dem Alter der Pflanze nehmen sie im Innern ab und finden sich dann nur in der Rinde. Bei den Beeren der Tollkirsche ist auch der Saft alkaloidreich. Bei Datura und Hyoscyamus gelingt der Nachweis leicht in Schnitten der Samen. Auch von Molle liegen interessante pharmakognostisch-mikrochemische Untersuchungen über die Solanaceen und ihre Alkaloide vor. Unsere Fig. 120 zeigt die Bilsenkrautfrucht geschlossen und aufgesprungen. Fig. 121 zeigt einen Durchschnitt des Bilsenkrautsamens und Fig. 122 einen solchen des Stechapfelsamens, beide vergrössert. Man ersieht aus der Abbildung, dass beide sich ähnlich sind, aber doch leicht auch vom Arzt unterschieden werden können.

Aet. u. Stat. Falck fand in der Lit. der Jahre 1867—1879 Berichte über 111 Intoxikationen durch Atr. und Hyoscyamin, Koppel in der Lit. der Jahre 1880—1889 Berichte über 127 Intoxikationen. Somit ist die Verg. durch Atr. resp. Hyoscyamin also eine recht häufige. Von Falcks Fällen kamen 38 durch reines Atropin, 44 durch Belladonnapräparate, 18 durch Daturapräparate und 11 durch Bilsenkraut zu stande. Absichtliche Vergiftungen durch unsere Mittel waren im Altertum und Mittelalter häufig, weil man den genannten Pflanzen sexuelle Wirkungen zuschrieb; neuerdings sind sie bei uns selten. Unter Falcks Fällen findet sich nur einer: eine Wärterin vergiftete einen Hospitalbeamten, indem sie ihm Atr. in Milch gelöst beibrachte. Aus neuerer Zeit ist namentlich die Vergiftung des Reisenden Flatters und vieler seiner Begleiter durch die Tuaregs mittels einer El Bethina genannten Art von Hyoscyamus bemerkenswert. 9 der Fälle von Falck betreffen Selbstmord. Von den unabsichtlichen Vergiftungen der Falckschen Zusammenstellung waren 30 ökonomische: 22 Kinder hatten giftige Pflanzenteile (9 derselben Tollkirschen, 12 Stechapfelsamen und 1 Bilsenkrautsamen) gegessen; 4 Erwachsene hatten aus Unkenntnis die Wurzel des Bilsenkrauts zu Suppe gekocht, eine Familie hatte sie statt Zichorie zu Kaffee gesetzt. Auch durch das Fleisch von Herbivoren (Kaninchen) und Vögeln, welche gegen unsere Alkaloide sehr unempfindlich sind, sind gelegentlich Menschen vergiftet worden, die die scheinbar gesunden Tiere geschlachtet und verspeist hatten. Eine schwere Verg. durch Belladonnaextrakt beschrieb 1904 Fejér. Recht zahlreich

sind die Fälle, wo für Erwachsene bestimmte atropinhaltige Arzneien, die nicht gut verwahrt waren, von Kindern aus Unverstand gekostet oder vollständig aufgegessen resp. getrunken worden waren. Falcks Statistik weist 33 solcher auf. Nicht unerwähnt darf endlich bleiben, dass zu lange fortgesetzte Medikation (z. B. bei Augenkranken) oder zu starke Dosen von Belladonnapräparaten, ja selbst Belladonnapflaster (noch 1899 zwei Fälle) Atropinverg. veranlassen können. Unter Falcks Fällen sind allein 39 solche Medizinalvergiftungen. Auch im letzten Jahrzehnt haben sie nicht aufgehört. So veröffentlichte Kratter kürzlich 8 Fälle von Atr.-Verg., von denen 6 durch Arzneimittel zu stande gekommen waren. Zweimal enthielt das Arzneimittel nur irrtümlich Atr. Der siebente Fall betraf eine zufällige tödliche Verg. eines Mannes durch Tollkirschen und der achte einen letal ausgegangenen Selbstmord eines Apothekers durch Atropinsulfat. Eine sehr merkwürdige Selbstverg. eines Mediziners, der sich 80 mg Atr. in die Nase pinselte, beschrieb Stasinski. Die Budapester Rettungsgesellschaft veröffentlichte 1905 einen Bericht über 3000 Vergiftungen, in welchen sie Hilfe geleistet hat; unter diesen befinden sich 5 durch Atropin. Von ökonomischen Vergiftungen erwähne ich die 1902 vorgekommene Verg. eines katholischen Geistlichen in Bayern, der glaubte, der Himmel lasse im Walde nur essbare Beeren wachsen, und der daher 20 Stück Tollkirschen ass und erst durch seine lebensgefährliche Erkrankung eines besseren belehrt wurde, sowie den bei Passau vorgekommenen Fall, wo ein Bauer Tollkirschen statt Holunderbeeren gesammelt, daraus Holundermus gekocht und damit sich und seine ganze Familie vergiftet hatte. — Einzelne Vergiftungen kommen gelegentlich auch durch Rauchen von Cigarren und Cigaretten vor, welche Stechapfel- oder Bilsenkrautblätter enthalten, denn das Atr. ist im Gegensatz zum Morphin unzersetzt sublimierbar (Ladenburg). — Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, dass einzelne Menschen eine Idiosynkrasie gegen Atr. besitzen und daher schon durch medizinale Dosen schwer vergiftet werden. Die Mortalität in Falcks Zusammenstellung ist 11,6%. Die kleinste innerliche **let. Dos.** für den Erwachsenen betrug 130 mg Atr. und die für ein 3jähriges Kind 95 mg. 50 mg wurden von Kindern mehrfach überstanden, aber schon 0,1 mg machte nach Roschewsky in 5 Fällen bei bestehender Idiosynkrasie bedrohliche Erscheinungen. In einem Falle wirkten 100 mg Atr. von einer Vesikatorwunde aus tödlich. Von den Beeren der Tollkirsche erzeugten schon 3—4 Stück bei Kindern heftige Vergiftung, vom Kraut, als Klystier gegeben, schon 0,63 g. Von Datura töteten 15 Samen ein Kind. Vom Bilsenkraut gilt etwa dasselbe.

Die **Wirk.** des Atr. und Hyoscyamin betrifft nach Schmiedeberg die verschiedensten Gebiete des centralen Nervencentrums und eine Reihe peripherer Organe. An letzteren wird von vornherein eine Lähmung gewisser Nervenelemente, an ersteren zunächst Erregung und dann erst Lähmung hervorgebracht.

1. Periphere Wirkungen. Dass dem Atr. lokale Wirkungen selbst auf Wirbellose zukommen, haben Versuche an Embryonen von Seeigeln und Seesternen gezeigt, deren Entwickelung von unserem Alkaloid noch bei einer Verdünnung von 3 : 100 000 gehemmt

wird (Sollmann). Anderseits ist freilich schon oft festgestellt worden, dass Schnecken Belladonnablätter wochenlang ohne Schaden fressen können. Zu den peripheren Organgebieten von Säugetieren, auf welche das Atr. schon in sehr kleinen Dosen lähmend wirkt, gehören die Adaptions- und Akkommodationsapparate des Auges, die Hemmungsvorrichtungen des Herzens, alle eigentlichen Drüsen, die motorischen Nervenelemente in den Organen mit glatten Muskelfasern, namentlich im Darm etc. Das später zu besprechende Muskarin sowie auch das Pilocarpin und einige andere Alkaloide erregen genau dieselben Teile, die das Atr. lähmt.

a) Am **Auge** wird durch die Einträufelung eine Erweiterung der Pupille hervorgerufen und die Möglichkeit des Akkommodierens für die Nähe völlig aufgehoben. Beim Hyoscyamin kann ein Stadium der krampfhaften Akkommodationsspannung vorhergehen. Die Pupillenerweiterung ist am stärksten bei Menschen und bei Katzen, schwächer bei Kaninchen. Bei Fröschen tritt sie erst nach grossen Gaben ein; bei Vögeln fehlt sie ganz. Diese Wirkung ist eine lokale und betrifft Organelemente der Iris; denn die Erweiterung bleibt auf das vergiftete Auge beschränkt und tritt bei vorsichtiger seitlicher Auftragung des Atr. an der entsprechenden Seite zuerst auf. Sie lässt sich an Kaltblütern sogar am ausgeschnittenen Auge erzeugen. Die Ursache der Erweiterung besteht in einer Lähmung der letzten Endigungen des Nervus oculomotorius in der Iris. Nach Fuchs wird ausserdem der Erweiterungsapparat der Pupille gereizt, was die Pharmakologie bestreitet. Eine lähmende Wirkung auf den Musculus sphincter pupillae wird für kleine Atropindosen von den Pharmakologen in Abrede gestellt und auch für grosse nur bedingt zugegeben, während Fuchs eine solche selbst für die kleinste wirksame Dose behauptet. Eine Verengerung der durch Atr. vorher erweiterten Pupille durch Muskarin, Pilokarpin oder Physostigmin kann nicht oder nur mangelhaft herbeigeführt werden. Ich habe beim Kokain gesagt (S. 1017), dass es nach Limbourg die peripheren Endigungen der Nerven des Erweiterungsapparates reizt. Als solche Nerven betrachtet er sowohl den Sympathicus als den Trigeminus. Das Atr. wirkt nach Limbourg auf diese Nerven des Erweiterungsapparates nicht ein, während manche Ophthalmologen dies behaupten. Dass auch die Akkommodationslähmung durch Atr. bei kleinen Dosen rein nervös ist, d. h. von einer Wirkung auf die Endvorrichtungen des Nervus oculomotorius abhängt, lässt sich nach Ansicht Schmiedebergs mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen. Fuchs nimmt im Gegensatz zu dieser Auffassung eine Lähmung des Ciliarmuskels durch Atr. an. Endlich wird bei zu Glaukom disponierten Augen unter dem Einfluss des Atr. eine krankhafte Härte und Spannung des Bulbus erzeugt. Auch am normalen Auge will man bei manometrischen Messungen diese Zunahme des intraokulären Druckes gefunden haben; jedoch ist dies nach Raehlmann zweifelhaft.

b) Am **Herzen** lähmt das Atr. nach Schmiedeberg bei kleinen Gaben nur „jene Vorrichtungen", die bei Reizung des peripheren Vagusstumpfes oder des Herzvenensinus an Fröschen einen diastolischen Stillstand oder wenigstens eine Pulsverlangsamung mit Verstärkung der diastolischen Stellung des Herzens herbeiführen. Es gelingt dann

durch kein Mittel, weder durch jene Reizungen, noch durch das Muskarin auch nur die geringste Andeutung der sogen. Hemmungswirkung zu erzielen. Nur beim Herzen der Aphysia behält nach Straub das Muskarin auch bei nachheriger Atropinisierung volle Wirkung. Man hat sich jene Hemmungsvorrichtungen früher rein nervös gedacht und gesagt, das Atr. lähme die „letzten Endigungen des Herzvagus". Nach Krehl und Romberg ist jetzt jedoch nur noch eine rein muskuläre Auffassung derselben zulässig. Befinden sich diese Hemmungsvorrichtungen beständig unter dem Einfluss einer vom Centralnervensystem in der Bahn des Vagus fortgeleiteten Erregung, wie es unter gewöhnlichen Verhältnissen in hohem Grade bei Menschen und Hunden, in geringerem bei Katzen der Fall ist, so steigt nach Schmiedeberg die Pulsfrequenz bei der Atropinvergiftung infolge des Fortfalls dieses kontinuierlichen Vagustonus und der Blutdruck geht in die Höhe. Auf den Nervus accelerans des Herzens hat Atr. keinen Einfluss (Bessmertny). Beim Menschen und beim Hunde können die Pulszahlen nach der Einspritzung von Atr. den doppelten Betrag der normalen übersteigen. Am Kaninchen macht sich diese Erscheinung nur in geringem Grade und an Fröschen in der Regel gar nicht bemerkbar. Der Herzmuskel wird von massiven Atr.-Dosen erst gereizt und dann gelähmt.

c) Die Sekretion aller eigentlichen **Drüsen** wird durch das Atr. unterdrückt. An der Submaxillardrüse bringt Reizung des Drüsennerven bei atropinisierten Tieren keine Speichelabsonderung hervor, während die Drüsengefässe dabei nach wie vor während der Reizung erweitert werden (Heidenhain). Die Schweiss- und die Schleimsekretion hören auf; die durch Muskarin vermehrte Absonderung des Pankreas wird unterdrückt, die der Galle vermindert. Reizung des Ischiadicus bringt bei jungen Katzen keine Schweissbildung an der Pfote mehr hervor. Man hat sogar die Milchsekretion nach arzneilichen Gaben von Belladonna an Menge sich vermindern sehen. In allen diesen Fällen werden die durch das Muskarin oder Pilokarpin vorher verursachten Hypersekretionen durch das Atr. prompt unterdrückt, und jene beiden Alkaloide sind nach vorheriger Anwendung des letzteren an allen diesen Drüsen in sonst wirksamen Dosen unwirksam (Schmiedeberg). Auch die Harnabsonderung wird nach Thompson durch Atr. herabgesetzt.

d) An den Organen mit **glatten Muskelfasern** ist der Einfluss des Atropins auf die Peristaltik des Darms besonders zu beachten. Die letztere wird nach Magnus bei kleinen Dosen durch Erregung des Auerbachschen Plexus gesteigert, bei grossen Dosen nach Schmiedeberg vollständig sistiert, wenn sie bloss von den motorischen Ganglien in der Darmwand ihre Impulse empfängt. Nach Pal schädigt das Atr. die Nervenendapparate sowohl des Vagus als des Sympathicus in der Darmwand. Die Muskulatur bleibt bei mässigen Gaben des Alkaloids erregbar und kontrahiert sich daher auf direkte Reizung, ohne dass indessen eine Peristaltik zuwege gebracht wird. Sind die Darmbewegungen von vornherein durch eine direkte Erregung der Muskeln verursacht, so bleibt die Wirkung kleiner Dosen des Atr. mehr oder weniger vollständig aus. Grosse Dosen lähmen nach Magnus die Nerven und die Muskulatur des Darmes. Muskarin,

Pilokarpin und Nikotin sind bei mässigen Dosen am atropinisierten Darm nach Schmiedeberg ohne Wirkung. — Was die Lunge anlangt, so bewirken Muskarin, Pilokarpin und Physostigmin schon in kleinen Dosen eine Reizung der die glatte Muskulatur der Bronchiolen versorgenden Vagusenden und dadurch eine Kontraktion der Luftwege (Asthma toxicum). Atr. lähmt diesen Erregungszustand nach Dixon & Brodie sofort. — An den übrigen Organen mit glatten Muskelfasern, am Magen, an der Milz, der Harnblase und dem Uterus tritt die Wirkung des Atr. nur dann deutlich hervor, wenn sich diese Organe im Zustande einer krampfhaften Kontraktion befinden, wie es namentlich bei der Muskarin- und Pilokarpinverg. geschieht. Das Atr. führt dann vollständige Erschlaffung herbei. Die Muskulatur der Gefässe resp. deren nervöser Apparat wird von Atr. in toxischen Dosen ausserordentlich geschwächt, so dass der normale Gefässtonus eine wesentliche Einbusse erleidet. An überlebenden Organen sieht man daher nach Zusatz schon von kleinen Dosen Atr. zur Durchströmungsflüssigkeit eine beträchtliche Gefässerweiterung eintreten (Kobert). — Auch das Blut bleibt, wie hier anhangsweise bemerkt werden soll, vom Atr. nicht unbeeinflusst. Nach Bohland kommt es zu Verminderung der im Blute kreisenden Leukocyten und nach Doyon & Kareff bei Einspritzung von Atr. in eine Eingeweidevene zu Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

e) Die peripheren Enden der **sensiblen Nerven** werden vom Atr. ebenfalls beeinflusst, doch fehlt es an exakten Versuchen darüber. Nach älteren Angaben von Bouchardat und von Stuart Cooper kommt es bei lokaler Applikation erst zu einer kurzdauernden Erregung der sensiblen Nervenenden, die der beim Akonitin analog, aber viel schwächer ist. Nachher kommt es auf Schleimhäuten zu einer Abstumpfung der Schmerzempfindung, die durch Belladonnasuppositorien bei Geschwüren am Anus von alten Praktikern auch heute noch zu therapeutischen Zwecken hervorgerufen wird. Auch bei Einträufeln des Atr. ins entzündete Auge ist diese Wirkung unverkennbar. Toxikologische Bedeutung hat sie nicht.

2. **Centrale Wirkungen.** Das Verhalten der kaltblütigen Wirbeltiere ist von dem der Warmblüter ganz verschieden. Am Frosch wird das Gehirn gelähmt und in einem späteren Stadium die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks gesteigert bis zur spontanen Erregtheit der motorischen Ganglien. An Warmblütern sehen wir Rückenmarkswirkungen überhaupt nicht, wohl aber eine Steigerung der Erregbarkeit des Gehirns. Dieselbe ist bei grossen Dosen auch am Menschen nachweisbar; sie bezieht sich auch auf die Hirnrinde und besteht in einer psychischen Exzitation, die sich bis zur kompletten Raserei steigern kann, und dann in Ermattung, Lähmung und Tod unter Lungenödem oder in Schlaf übergeht. Die Steigerung der Erregbarkeit für elektrische Reize konnte Albertoni an der Rinde des Hundehirnes innerhalb der motorischen Zone leicht nachweisen. Beim morphinvergifteten Menschen kann diese Steigerung der Erregbarkeit des Gehirns durch Atr. lebensrettend wirken (vergl. S. 978). Hyoscyamin wirkt auf das Gehirn weit weniger reizend als Atr.

Die verschiedenen Tierklassen verhalten sich der Verg. durch unsere Alkaloide gegenüber nicht gleich. Katzen reagieren sehr stark,

Hunde weniger, noch weniger Schafe und Ziegen und am wenigsten von allen Warmblütern die Kaninchen. Auch Schnecken können wochenlang ohne Schaden frische atropinhaltige Blätter fressen. Calmette hat behauptet, dass das Atr. bei Kaninchen durch Leukocyten abgefangen wird und deshalb so wenig wirkt. Ellinger konnte diese Versuche jedoch nicht bestätigen. Nach Wiechowski beruht die Immunität des Kaninchens gegen unser Gift darauf, dass gewisse Körperzellen dieser Tierart das Atr. quantitativ zersetzen. Beim Hund werden dagegen 33% des verabfolgten Alkaloides unzersetzt durch die Niere ausgeschieden. Beim Menschen ist diese Ausscheidung erst nach 36 Stunden vollendet. Eine Abscheidung des Atr. aus dem Blute durch den Magendarmkanal findet nach Wiechowski nicht statt. Der Zerstörung des Alkaloides geht wie beim Morphin so auch hier eine chemische Bindung voraus. Eine solche hat Vamossy für die Nukleine und Nukleoalbumine der Leber nachgewiesen.

Die **Sympt.** treten, besonders nach Anwendung von Atropin- oder Belladonnaextraktlösung, in wenigen Minuten ein und erreichen schnell eine gefahrdrohende Höhe; es sind Trockenheit im Mund und Schlund, Heiserkeit, Schluckbeschwerden, selbst völlige Unmöglichkeit zu schlingen; lebhafte Röte und Anschwellung des Gesichts, Klopfen der Arterien, Beschleunigung des Pulses, trockene, scharlachrote, heisse Haut (objektiv zeigt sich stets Abnahme der Körperbinnentemperatur). Weiter kommt es zu Hervortreibung der Augäpfel (wenn auch in geringerem Grade als beim Kokain), Erweiterung und Unbeweglichkeit der Pupille, mannigfachen Sehstörungen (Diplopie, Schwachsichtigkeit, Amaurose, Chromopsie, Verlust der Akkommodationsfähigkeit für die Nähe). Beim Hyoscyamin sahen Schweinitz & Risley einen sehr schmerzhaften Krampf des Ciliarmuskels eintreten, der aber durch Atr. sofort beseitigt werden kann. Beim Verspritzen von Tollkirschensaft ins Auge oder beim Auflegen eines Belladonnapflasters in der Nähe des Auges ist schon oft einseitige Augenvergiftung zu stande gekommen. Von weiteren Symptomen nenne ich Kopfschmerz, Schwindel, Hallucinationen, Delirien, und falls Atr. genommen worden war, sogar Raserei und maniakalische Anfälle. Bei der Verg. durch atropinfreies Hyoscyamin fehlt das maniakalische Stadium. Viel zu wenig ist bekannt, dass der lange fortgesetzte Gebrauch von Atropintropfen fürs Auge eine subakute Vergiftung veranlassen kann, die sich unter dem Bilde eines Anfalles von Irresein versteckt und den Patienten ins Irrenhaus bringt, während lediglich Aussetzen der Einträufelungen erforderlich ist. Manchmal äussert sich die psychische Störung nur als Heiterkeit, Lachlust, Schwatzsucht. Der Gang ist meist unsicher; dabei besteht aber ein gesteigerter Bewegungstrieb und manchmal eine Art toxischer Chorea. Die Sensibilität der Haut ist stark herabgesetzt. Auf das Stadium der Hautrötung kann ein weiteres der Urticaria und der Blasenbildung folgen. Krämpfe und Zuckungen wurden bei Menschen nur selten beobachtet, bei Hunden aber häufig. Pferde zeigen statt dessen Tobsucht. Tympanitis und Kolik sind Erscheinungen, welche beim Menschen bisher noch nicht notiert zu sein scheinen, bei Pferden und Rindern aber häufig sind. Bei Tieren und Menschen weicht, falls Datura oder Bilsenkraut resp. daraus dargestellte Präparate genommen worden waren,

das Vergiftungsbild etwas von dem gezeichneten ab, indem bei Datura lokale Reizungserscheinungen wie Erbrechen und Durchfall selbst blutiger Massen und stärkere Erregung des Geschlechtstriebes beobachtet worden sind. Bei Bilsenkraut und seinen Präparaten fällt die Excitation geringer aus, und die Schlafsucht ist grösser; Reizungen des Darmkanals pflegen zu fehlen. Nach Streit erkrankte ein 8jähriger Knabe, welcher eine Handvoll Daturasamen genossen hatte, 2 Stunden später an Röte des Kopfes, Aufregung, Sehstörungen, Manie, heftigen Konvulsionen in Form von tonischen und klonischen Krämpfen und an Delirien. Die Speichelabsonderung war auffallenderweise nicht beeinträchtigt. Es gelang, den Knaben zu retten. — Früher hat man viel von Konjunktivitis und Ekzem geredet, welche durch Einträufeln von Atr.-Tropfen ins Auge entstanden; jetzt nimmt man an, dass dies, abgesehen von seltenen Idiosynkrasien, nur bei verschimmelten Lösungen der Fall sei und also dem Atropin als solchem meist nicht zukomme. — Uebergang des Atr. auf den Fötus ist bei Menschen und Tieren beobachtet worden. Die Empfindlichkeit des fötalen Herzens gegen Atr. ist in den ersten Monaten der Schwangerschaft geringer als bei und namentlich bald nach der Geburt. Die Pupille des Fötus reagiert schon sehr zeitig auf Atr. Bei chron. Verg. geht nach Sabbatini zuerst die Wirk. auf die Speicheldrüsen, das Herz und auf den Darm und zuletzt die auf die Pupille verloren; das Herz wird sehr geschwächt und neigt beim Menschen zu plötzlichem Stillstand. — Glukosurie ist nach Raphael bei Menschen und Tieren beobachtet worden.

Verl. Selten nimmt, im Vergleich zur Häufigkeit der Vergiftung und der Heftigkeit der Symptome, die Krankheit ein tödliches Ende, indem Ohnmachten, Koma eintreten, Puls und Respiration ausserordentlich beschleunigt werden und nach Lähmung der Blasen- und Mastdarmsphinkteren allgemeine Paralyse in 2—20 Stunden erfolgt. In den meisten Fällen halten zwar die Erscheinungen einen bis mehrere Tage an, zeigen oft einen intermittierenden Verlauf, indem Delirien mit komatösen Zuständen abwechseln, verlieren sich aber doch nach und nach. Mehrfach ist es vorgekommen, dass die Patienten in Irrenanstalten abgeliefert wurden, weil man gar nicht ahnte, dass eine Verg. vorliege, sondern an eine genuine Psychose glaubte. Die Genesung ist immer eine langsame; besonders bleiben Doppelsehen, Amblyopie und Pupillenerweiterung tage- und selbst wochenlang zurück. Auch leichte cerebrale Störungen, namentlich eine gewisse Langsamkeit und Behinderung in der Artikulation der Worte, sowie mangelhaftes Denk- und Koordinationsvermögen können lange persistieren. Mangel an Appetit, Schwäche in den Beinen, Kopfschmerzen und Lichtscheu sollen monatelang nachher manchmal noch wahrnehmbar sein.

Ther. Bei dem raschen Auftreten der ersten Symptome wird meist bald Hilfe gesucht, welche dann auch bei dem ziemlich langsamen Verlauf dieser Vergiftung noch oft erfolgreich sein kann; so kommt es, dass die Prognose der Atropinvergiftung eine günstige ist. Das erste bei der Therapie ist die Entfernung des Giftes durch die Magenpumpe bei Atropinlösungen, durch Brechmittel bei Genuss der Beeren, in welch letzterem Falle man zweckmässig ein Abführmittel folgen lassen kann, da die Beeren sich oft mehrere Tage im

Darm aufhalten. Von chemischen Antidoten sind die allgemein bei Alkaloiden üblichen, besonders aber das Tannin empfohlen. Von physiologischen Antidoten wirkt bei Gehirnrindenreizung das Morphin vorzüglich. Gegen die Gehirnkongestion hat man auch energische Antiphlogose, d. h. kalte Umschläge und Begiessungen, Blutentziehungen am Kopf, Ableitungen durch Sinapismen empfohlen. Sehr nützlich sind unter Umständen Injektionen von Pilocarpin (0,01 g) so oft, bis der Mund wieder feucht wird. Gegen die zurückbleibenden Sehstörungen und Pupillenerweiterung dient besonders die örtliche Applikation des Physostigmins.

Sekt. Gehirn und Meningen können sehr blutreich sein. Die Rötung der Haut geht beim Tode zurück. Die Pupille der Katze wird beim Tode nach Placzek, auch falls grosse Dosen Atr. gegeben worden waren, gerade so wie die normale Leichenpupille. Beim Menschen soll einigemal die Atropinerweiterung noch nach dem Tode fortgedauert haben; doch ist darauf kein Verlass. Von grosser Bedeutung ist das Auffinden von Bestandteilen der Solanaceen im Magendarmkanal. Falls Tollkirschen gegessen worden waren, ist der Magen- oder Darminhalt durch den Saft stellenweis verfärbt. Ferner sind die Beerenschalen sehr leicht zu erkennen. Auf die pharmakognostischen Einzelheiten der Blätter, Samen und Wurzeln der in Rede stehenden Pflanzen kann ich aus Raummangel nicht eingehen, ich verweise aber auf Mitlacher, der sich unter Beifügung von Bildern sehr ausführlich .darüber ausspricht. Für die Blätter der Atropa und des Hyoscyamus sind die sehr charakteristischen Glieder- und Drüsenhaare von grösster Bedeutung. Als Unterschied beider kann dienen, dass das Kalciumoxalat bei Atropa Krystallsand bildet, bei Hyoscyamus aber grössere Krystalle. Auch die Belladonnawurzel enthält nur Krystallsand. Bei Datura ist die Behaarung viel spärlicher; die Krystalle bilden morgensternartige Drusen; das Mesophyll ist viel breiter als bei den vorgenannten Pflanzen. Falls Samenstückchen im Magen gefunden werden, kann man in diesen die Alkaloide bei allen drei Pflanzen in der Samenhülle und zwar in der unter der Epidermis gelegenen Nährschicht mikrochemisch, z. B. mit Jodjodkalium, nachweisen. — Extravasate im Magendarmkanale und entzündliche Reizungserscheinungen sind namentlich bei Daturaverg. gefunden worden. Auch im Herzen sind vereinzelt Blutaustritte beobachtet.

Nachw. Aus alkalischer Lösung lassen sich Atr. und Hyoscyamin mit Benzin, Chloroform und Aether leicht ausschütteln. Kontakt mit Aetzalkalien sowie mit Kalk- und Barythydrat muss vermieden werden, da diese beide Alkaloide zerlegen. Mit den Gruppenreagentien geben beide noch bei grosser Verdünnung Niederschläge, namentlich mit Jodjodkalium. Von Spezialreaktionen ist bei Abwesenheit von Veratrin die für Atr. von Vitali erfundene die wichtigste, weil damit noch weniger als ein Zehntelmilligramm nachgewiesen werden kann (Dragendorff); sie gilt ebenso auch für Hyoscyamin und besteht in folgendem: Mit rauchender Salpetersäure auf dem Wasserbade verdunstet und nach dem Erkalten mit wasserfreier alkoholischer Kalilauge betupft, färbt jedes der Alkaloide sich erst violett, dann kirschrot. Mit alkoholischer Sublimatlösung erwärmt, giebt jedes der beiden Alkaloide einen erst gelben, dann ziegelroten Niederschlag. Erwärmt man Atr. oder Hyoscyamin mit konz. Schwefelsäure bis zur Bräunung und fügt tropfenweis Wasser zu, so entsteht beim Aufschäumen ein süsslicher Schlehenblütengeruch. Fügt man zur heissen Lösung ein Körnchen chromsaures Kalium, so entsteht ein Geruch von Spiraea ulmaria, später von Bittermandelwasser.

Nach Fabris wird durch gleichzeitige Anwesenheit von Strychnin der Nachweis unserer Alkaloide erschwert. Erwärmt man auch nur 1 mg Atr. mit 2 ccm 5%iger Sublimatlösung in 50%igem Alkohol, so findet eine Ausscheidung von Quecksilberchlorür statt. Versetzt man die wässerige Lösung eines Atr.-Salzes mit Jodjodkalium, so entsteht zunächst ein amorpher rotbrauner Niederschlag. Nach einiger Zeit wandelt sich dieser in blaugrüne metallglänzende Blättchen von jodwasserstoffsaurem Atropintetrajodid $C_{17}H_{23}NO_3J_4HJ$ um. J. Kratter gelangte bezüglich des forensischen Nachw. des Atr. zu dem Ergebnis, dass der Nachw. einer stattgehabten Atr.-Verg. unter Einhaltung erprobter Methoden durch Abscheidung des Alkaloides aus Leichenteilen immer mit Sicherheit zu erbringen war. Für die forensische Untersuchung ist der Harn ein besonders wichtiges Objekt, da das Atr. beim Menschen vollständig resorbiert und in nicht zu langer Zeit zum Teil unverändert durch den Harn wieder ausgeschieden wird. Auch bei nicht tödlich verlaufenen Vergiftungen konnte das Atr. im Harn oft sicher nachgewiesen werden. Wenn auch die mikroskopische resp. krystalloskopische Untersuchung des reinen, zur Krystallisation gebrachten Rückstandes im polarisierten Licht für sich allein keineswegs entscheidend ist, so empfiehlt es sich doch um so mehr, dieselbe vorzunehmen, als die charakteristischen Formen des Sulfats die Anwesenheit von Atr. schon auf diesem Wege, wenn nicht sicher erkennen lassen, so doch wahrscheinlich machen und namentlich noch vorhandene fremde Substanzen zweifellos nachgewiesen werden können. Auf die wichtigen Untersuchungen über den mikrochemischen Nachw. des Atr. nach Behrens möge es genügen, hier hingewiesen zu haben. Der volle Beweis der Anwesenheit auch selbst sehr kleiner Dosen lässt sich durch den physiologischen Versuch erbringen. Hierzu empfiehlt sich wegen seiner hohen Empfindlichkeit das gesunde Menschenauge, welches bei exaktem Reinigungsverfahren auch dann unbedenklich verwendet werden kann, wenn das Atr. aus Leichenteilen oder faulenden Substanzen ausgeschieden wurde. Das Menschenauge wird nach Feddersen noch durch zwei Zehntausendstel Milligramm Atr. erweitert. Von Tieren ist die Katze zu diesem Experiment bei weitem am brauchbarsten. Ohne chemische Analyse kann man den Nachw. führen, wenn man der zu prüfenden Leiche das Kammerwasser mittels Pravazscher Spritze entzieht und einer Katze einträufelt (Kratter). Als ein zweites Experimentum crucis benutzt man einen Frosch, dessen Herz durch Muskarin in Stillstand versetzt worden ist. Bruchteile eines Milligr. Atr. bringen es wieder zu normalem Schlagen. — Das Atr. ist ausgezeichnet durch eine grosse Widerstandsfähigkeit gegen die Fäulnis und ist daher sehr wahrscheinlich selbst noch in Leichen nachzuweisen, welche bereits einige Monate begraben waren. Das Resultat der chemischen Untersuchung kann infolge der raschen Ausscheidung durch den Harn dann in Frage gestellt werden, wenn der Tod erst nach einigen Tagen eingetreten ist und behufs Entfernung des Giftes noch besondere therapeutische Massnahmen ergriffen worden sind. Für das Hyoscyamin gelten wahrscheinlich alle angeführten Sätze ebenso. In den Beeren, den Samen, Wurzeln und Blättern der Atropa findet sich ein stark fluoreszierender Stoff, von Richter Blauschillerstoff, von Kunz-Krause Chrysatropasäure genannt, dessen Fluorescenz noch in 100000facher Verdünnung bei alkalischer Reaktion kenntlich ist und zum Nachw. der genannten Droge mit verwertet werden kann. Er findet sich übrigens auch z. B. in der Scopolia und in der Fabiana imbricata Ruiz & Pavon (Solanaceae), die unter dem Namen Pichi-Pichi in den Vereinigten Staaten arzneilich verwendet wird. Der Struktur nach ist die Chrysatropasäure [4]-Oxy-[5]-Methoxykumarol (vergl. Bd. I, S. 141 und Bd. II, S. 147 u. 151). Toxische Wirkungen hat sie bei im Dunkeln gehaltenen Tieren nicht. Ob sie beim Menschen die vom Atr. bedingten Hauterscheinungen am Sonnenlicht verstärkt, ist unbekannt. In allen galenischen Präparaten der Belladonna ist die Chrysatropasäure leicht nachweisbar. Sie ist in Alkohol, Aether, namentlich aber in Chloroform gut löslich und lässt sich daher aus saurer Lösung ausschütteln.

Lit. Schauenstein in Maschka l. c. p. 526 u. 631 (grosse Zusammenstellung). — L. Lewin, Nebenwirkungen, dritte Aufl. p. 177—189 (Kasuistik der Nebenwirkungen). — Harnack, Lehrb. p. 692 (die pharmakol. Lit.). — J. Lipp, De veneficio baccis Belladonnae producto atque opii in eo usu. Tubingae 1810. — Koppe, Die Atr.-Verg. in forens. Bez. Diss. Dorpat 1866. — Dragendorff, Pharm. Z. f. Russland Jg. **5**, 1867, p. 92. — Bezold & Bloebaum, Unters. aus dem physiol. Labor. in Würzburg Bd. **1**, 1867. — Siegmund, Virch. Arch. Bd. **48**, 1869, p. 170 (interessante Verg.). — Stokvis, ebenda Bd. **49**, 1870, p. 450. —

Keuchel, Das Atr. u. die Hemmungsnerven. Diss. Dorpat 1868. — Aus dem Arch. f. exp. P. kommen folgende Arbeiten in Betracht: Bd. **1**, p. 280 u. 392; Bd. **2**, p. 129; Bd. **3**, p. 381; Bd. **5**, p. 437; Bd. **6**, p. 443; Bd. **7**, p. 457; Bd. **8**, p. 17 u. Bd. **9**, p. 107 (alles auf Antagonismus bezüglich); Bd. **9**, p. 211 (Wirk. auf Bleikolik); Bd. **15**, p. 258 (aufs Grosshirn); Bd. **16**, p. 101 (auf Augenbewegung); Bd. **17**, p. 145 (aufs isolierte Froschherz); Bd. **17**, p. 329 (auf intraokul. Druck); Bd. **21**, p. 346 (auf Magenbewegung); Bd. **25**, p. 199 (auf Agaricinsäurewirkung); Bd. **25**, p. 448 (auf Pulsvolumen); Bd. **26**, p. 255 (auf Atmung); Bd. **29**, p. 204 (auf Darmbewegung); Bd. **30**, p. 49 (aufs Herz); Bd. **30**, p. 85 (auf Herzspitze); Bd. **30**, p. 97 (auf Pupille); Bd. **30**, p. 385 (auf Atmung); Bd. **32**, p. 103 (auf die Iris); Bd. **33**, p. 161 (auf Lymphausscheidung); Bd. **33**, p. 269 (auf Pankreas); Bd. **34**, p. 398 (aufs Herz); Bd. **36**, p. 411 (auf Harnsekretion); Bd. **38**, p. 113 (auf Blut u. Lymphe); Bd. **42**, p. 418 (auf das Gefässsystem); Bd. **43**, p. 15 (auf die Nebenniere); Bd. **46**, p. 155 (Verh. im Organismus); Bd. **46**, p. 204 (auf Vagusreizung); Bd. **49**, p. 24 (auf Infusorien); Bd. **50**, p. 102 (auf Sipunculus). — B. Surminski, Wirk. des Nikotins u. Atr. auf das Gefässnervensystem u. die Pupille. Diss. Erlangen 1877. — Bousson, Arch. de méd. milit. 1883, p. 187 (Verg. des Reisenden Flatters). — Feddersen, Beitr. zur Atr.-Verg. Diss. Kiel 1884. — J. Kratter, Vj. f. ger. Med. Bd. **44**, 1886, p. 1. — Ulrich, Arch. f. Ophthalm. Bd. **33**, 1887, p. 41 (die Chloroformnarkose beseitigt die Mydriasis). — E. Müller, Diss. Dorpat 1891 (Wirk. medizinaler Dosen aufs Herz des Menschen). — K. Dehio, St. Petersb. med. W. 1892, Nr. 1 (über dasselbe). — E. Fuchs, Lehrb. d. Augenhk. Zweite Aufl. Wien 1891, p. 286. — L. Fabris, La Terapia moderna **6**, 1892, p. 129. — G. E. de Schweinitz, Ther. Gaz. 1892, p. 157. — Rauscher, Friedreichs Blätter f. ger. M. Jg. 1891 (6 Fälle von Verg.). — Rudolph, Inn. Cbl. 1892, p. 833 (Verg.). — E. S. Kotliar, Arch. des sciences biol. de St. Pétersb. **2**, 1893, p. 587 (Wirk. auf entleberte Hunde). — G. Piotrowski, Pflüg. Arch. Bd. **55**, 1894, p. 240 (Wirk. auf die Gefässe). — C. Binz, Inn. Cbl. 1893, p. 25 (3 Fälle von Verg.). — Samelsohn, ebenda p. 225. — Streit, Schweizer Korr.-Bl. 1894, Nr. 2 (Verg.). — Seele, New York med. Rec. 1904, p. 14 (Verg. von 15 Mädchen durch einen wohl Atr.-haltigen Putenbraten). — Jul. Mehnert, Ueber die Atr.-Ausscheidung durch die Magenschleimhaut. Diss. Würzburg 1893. — Alfr. Levison, Ueber den Antagonismus zwischen Morphin u. Atropin. Diss. Bonn 1894; B. kl. W. 1894, p. 691. — H. Friedemann, Z. f. Kinderhk. Bd. **38**, 1894, H. 2—3 (Daturaverg.). — Stasiński, Beitr. z. Kenntnis der Atr.-Verg. Diss. Würzburg 1894. — Galliard, Médecine moderne 1894, Nr. 19 (scarlatinöse Exantheme). — Douglas Montgomery, Med. News 1896, 25 jan. (Verg. durch Pflaster). — Binz, B. kl. W. 1895, p. 997 (Verg.). — Derselbe, ebenda 1896, Nr. 40 (Wirk. grosser Dosen auf Atmung). — Alex. Paldrock, Dorp. Arb. Bd. **13**, 1896, p. 1 (Wirk. auf die Gefässe überlebender Organe). — A. F. Högerstedt, Wratsch 1896, p. 98 (mehrere Fälle von Verg.). — Eichenberger, Ther. Wchschr. 1897, Nr. 2, p. 45 (äusserliche Belladonnaverg.). — Robinson, Inn. Cbl. 1897, p. 84 (Verg.). — O. Smithson, Brit. med. Journ. 1899, 8 april (Verg. durch Belladonnapflaster, 2 Fälle). — Raphael, B. kl. W. 1899, 17. Juli (Glukosurie). — K. Bohland, Inn. Cbl. 1899, Nr. 15 (Wirk. auf die Leukocytenzahl). — David, Inn. Cbl. 1901, p. 94 (Belladonnaverg.). — M. Selo, M. m. W. 1901, Nr. 48 (Atr.-Verg.). — Fröhner, Lehrb. d. Tox., zweite Aufl. (Stuttgart 1901), p. 208. — Collomb, Revue méd. de la Suisse rom. 1902, Nr. 10 (Atr.-Verg.). — M. Edel, B. kl. W. 1902, p. 73 (Atr.-Verg., 3 Fälle). — Schm. Jb. Bd. **278**, 1903, p. 130 (9 Fälle von Verg.). — Pause, D. m. W. 1903, p. 354 (Verg. durch Blätter). — S. Eichelberg, Ueber den Einfluss der Drüsengifte Atr. u. Pilocarpin auf den Stoffwechsel, insbesondere auf die Ausscheidung von Stickstoff, Phosphorsäure und Harnsäure. Diss. Marburg 1903. — Placzek, Virch. Arch. Bd. **173**, 1903, p. 172. — W. E. Dixon & T. G. Brodie, Journ. of Physiol. **29**, 1903, Nr. 2, p. 173 (Wirk. auf die Bronchien). — Dieselben, Transact. of the Path. Soc. of London **54**, part 1, 1903 (Asthma). — Fuchs, Die Messung der Pupillengrösse etc. Wien 1903 (mit 6 Tafeln). — Bumke, Zur Kenntnis der Irisbewegungen I—V, Berlin 1902—1904. — L. Bach & H. Meyer, Graefes Arch. Bd. **59**, 1904 (Verh. der Pupillen nach Hemisphärenabtragung). — Mathews, Americ. Journ. of Physiol. **8**, 1902, p. 207. — Torald Sollmann, ebenda **10**, 1904, p. 352. — Wilh. Mitlacher, Tox. u. forensisch wichtige Pflanzen (Wien 1904), p. 140. — Uhthoff, in Graefe-Saemisch, Lief. 32—34, p. 137 (mit Kasuistik der Verg.). — J. Kratter, Arch. f. Kriminal-Anthrop. Bd. **13—16**, 1904. — Jul. Fejér, B. kl. W. 1904, Nr. 32, p. 855 (3tägige Blindheit und Opticus-

entzündung durch Extr. Bellad.). — Doyon & Kareff, Soc. de biol. 1904, p. 588. — S. Roschewsky, M. m. W. 1905, p. 187 (Idiosynkrasie). — Löbl, W. kl. W. 1905, Nr. 34 (5 Verg.). — W. Straub, M. m. W. 1905, Nr. 39, p. 1904. — Ch. Bessmertny, Z. f. Biol. Bd. **47**, 1905, p. 400. — R. Magnus, Pflüg. Arch. Bd. **108**, 1905. — Magnus & Kress, ebenda Bd. **109**, 1905.

Chemisches. Ladenburg, Ann. der Chem. Bd. **205**, p. 278; Chem. Ber. Jg. **13**, I, 1880, p. 109, 254, 607; Jg. **21**, II, 1888, p. 3065. — E. Schmidt, Chem. Ber. Jg. **13**, I, 1880, p. 370; Jg. **21**, I, 1888, p. 1829; Ann. der Chem. Bd. **208**, 1881, p. 196. — Arch. der Pharmazie Bd. **226**, 1888, p. 617; Ap.-Ztg. 1890, p. 511. — Schütte, ebenda Bd. **229**, 1891, p. 492. — Pesci, Gazz. chim. ital. **12**, 1882, p. 59 (Daturin). — T. S. Dymond, Ther. Gaz. 1892, p. 47; Journ. chem. Soc. **61**, 1891, p. 90 (Lactuca). — Beckmann, Arch. der Pharmazie 1886, p. 483 (Vitalische Probe). — A. de Wèvre, Journ. de micrographie **12**, 1888, Nr. 1. — Ph. Molle, Bull. soc. belge de microsc. **21**, 1895, 8; Ap.-Ztg. 1896, Nr. 73, p. 688. — Kunz-Krause, Arch. der Pharmazie Bd. **236**, 1898, H. 7—8 u. Bd. **237**, 1899, p. 1 (Fabiana); Ber. d. pharmaz. Ges. Jg. 1901, H. 3. — N. Schoorl, Nederl. Tijdschr. v. Pharm. 1901, p. 208 (mikroch. Nachw.). — W. Wiechowski, Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 155. — R. Hirn, Z. d. allg. österr. Ap.-Vereins Jg. 1903, Nr. 52 (quant. Atr.-Bestimmung im Rauch der Stramoniumzigaretten). — Behrens, Z. f. anal. Chem. Bd. **43**, 1904, p. 348 (mikroch. Nachw.). — C. Reichard, Chem.-Ztg. 1904, p. 28, 1048, 1102 (Reaktionen). — v. Vamossy, Arch. internat. de Pharmacod. **13**, 1904, p. 155. — Kobert, Pharm. Ztg. 1905, Nr. 91, p. 962 (Nachw. von Atr. im Vixol). — Alex. Ellinger, Z. f. Biol. Bd. **42**, p. 228.

Anhang. 1. **Rechtshyoscyamin,** d. h. optisch rechtsdrehendes. Man ist berechtigt, anzunehmen, dass das Atropin $C_{17}H_{23}NO_3$, welches inaktiv ist, sich zusammensetzt aus dem natürlich vorkommenden linksdrehenden Hyoscyamin l-$C_{17}H_{23}NO_3$ und einem nicht in der Natur vorkommenden rechtsdrehenden Hyoscyamin d-$C_{17}H_{23}NO_3$, welches aber auf künstlichem Wege in der That darstellbar ist. Das natürliche Linkshyoscyamin wirkt beim Warmblüter doppelt so stark auf die peripheren Nervenenden (der Drüsen, des Herzvagus, des Oculomotorius in der Pupille) als das Atropin. Das von Amenomiya & Gadamer dargestellte künstliche Rechtshyoscyamin wirkt auf diese Teile dagegen ungemein viel schwächer als das Atropin oder gar als das Linkshyoscyamin. Umgekehrt hat das Rechtshyoscyamin eine stärkere excitierende Wirkung auf das Rückenmark des Frosches als das Atropin oder gar als das natürliche Linkshyoscyamin. Einen Unterschied der Wirkung des Rechtshyoscyamins gegenüber dem Atropin auf das Gehirn der Säugetiere will Cushny nicht zugeben; ich bin jedoch der Meinung, dass das Rechtshyoscyamin auf das Menschenhirn sich stärker reizend erweisen wird als das Atropin und weit stärker als das Linkshyoscyamin. Als **Pseudohyoscyamin** bezeichnet E. Merck eine Base der Duboisia myoporoides, welche die Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ hat, aber bei der Spaltung neben Tropasäure kein Tropin liefert. Nach Buonarotti wirkt das Pseudohyoscyamin stark mydriatisch, vermehrt die Pulsfrequenz aber nicht nur nicht, sondern vermindert sie. Die Speichelsekretion mindert es, hebt sie aber nicht ganz auf.

Lit. A. R. Cushny, Journ. of Physiol. **30**, 1903, Nr. 2, Nov., p. 176. — J. O. Schlotterbeck, Americ. Journ. of Pharm. **75**, 1903, p. 454. — Enrico Buonarotti, Arch. ital. de biol. **23**, 1895, p. 211.

2. Mit dem Namen **Skopolamin** hat E. Schmidt das dem Kokain isomere, schon oben S. 1039 genannte Alkaloid von der Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ bezeichnet, dem Ladenburg fälschlich die Formel $C_{17}H_{23}NO_3$ beigelegt und dem er den Namen **Hyoscin** gegeben hatte. Es existiert nach E. Schmidt und nach Gadamer in einer linksdrehenden und

in einer inaktiven Modifikation. Hesse, welcher die Schmidtschen, vielfach seitdem bestätigten Angaben merkwürdigerweise lange Zeit bekämpfte, hat den Namen **Atroscin** geschaffen, der sich aber augenscheinlich nur auf das inaktive Skop. bezieht. Das Atroscin hat nach Hesse die Formel $C_{17}H_{21}NO_4 + 2H_2O$, unter Umständen aber auch nur $+ H_2O$, also mit einem Molekül Wasser, und ist optisch inaktiv. Er hat es aus Skop. dargestellt und auch in einem käuflichen Präparate von Skop. nachgewiesen. Schmidt und Gadamer zeigten jedoch, dass gewöhnliches optisch aktives Skop. von der Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ (also ohne Krystallwasser) sich schon durch Zusatz einiger Tropfen z. B. von Natronlauge zur alkoholischen Lösung in eine inaktive Base von der Formel $C_{17}H_{21}NO_4 + H_2O$ und von demselben Schmelzpunkte und Krystallwassergehalte wie dasjenige Atroscin, welches lediglich durch Aufbewahren um ein Molekül Wasser ärmer geworden ist, verwandeln lässt, dass mithin das Atroscin nichts weiter als inaktiv gewordenes Skop. ist. Der Beweis, dass diese inaktive Base als solche in den Solanaceen präformiert ist, ist schwer oder gar nicht zu erbringen. Bei der Verarbeitung dieser Pflanzen auf Alkaloide müssen die Auszüge nämlich wiederholt alkalisch gemacht werden, und es könnte diese Alkalescenz wohl genügen, einen kleinen Teil des präformierten aktiven Skop. zu inaktivieren. Das Skop. findet sich in der Scopolia, in Hyoscyamus, in Datura (vergl. unten), in Duboisia myoporoides und in der Belladonna (hier nur spurweis). Von seinem Vorkommen in der Duboisia hat es zeitweise auch den Namen **Duboisin** geführt. Unser Arzneibuch hat das aktive Skopolamin als bromwasserstoffsaures Salz aufgenommen. Das echte aktive Scopolaminum hydrobromicum hat die Formel $C_{17}H_{21}NO_4 . HBr + 3H_2O$ und nach Schmidt einen Schmelzpunkt von 193° C., der von Wichtigkeit ist, um unreine Präparate erkennen zu können. Skop. zerfällt beim Erhitzen mit Barytwasser nach der Formel:

$$\underset{\text{Skopolamin}}{C_{17}H_{21}NO_4} = \underset{\text{Skopolin}}{C_8H_{13}NO_2} + \underset{\text{Atropasäure}}{C_9H_8O_2}.$$

Wirk. Die Wirk. des Skop. ist der des Atropins in den meisten Beziehungen analog. Die wichtigsten Unterschiede sind folgende: 1) Beim Frosch fehlt die für Atr. typische Rückenmarksreizung. 2) Beim Warmblüter fehlt die für Atr. typische Gehirnreizung. 3) Statt ihrer tritt beim Menschen, falls seine Hirnrinde stark erregt ist, eine Herabsetzung der Erregbarkeit bis zur Narkose oder wenigstens bis zum Einschlafen ein. 4) Die mydriatische Wirkung des Atropins hält viel länger an als die des Skop.; dafür tritt die des Skop. etwas schneller ein. 5) Bei Menschen, die am ganzen Körper oder mindestens am Auge eine Idiosynkrasie gegen Atropin haben, kann ohne jede Gefahr Skop. benutzt werden. 6) Der Druck im Auge zeigt geringere Vermehrung als beim Atropin. 7) Der Puls des Menschen wird nur durch grosse Dosen von Skop. beschleunigt; medizinale scheinen den menschlichen Herzvagus eher zu reizen als zu lähmen, während letzteres beim Atropin ausnahmslos der Fall ist.

Sympt. Die von Lewin & Guillery sowie von Nara zusammengestellte Vergiftungskasuistik zeigt eine Anzahl Fälle, in welchen es auffallenderweise bei Patienten nach Skop. ganz wie nach Atropin zu Reizungserscheinungen des Gehirns, d. h. zu Excitation, Trismus und Krämpfen

kam. Auch am Auge wurden vereinzelt Reizungserscheinungen wahrgenommen. In einzelnen dieser Fälle dürften unreine Präparate benutzt worden sein; in einem von Peters beobachteten wirkte aber auch ein absolut reines Skop. mehrmals toxisch. Ob das aktive oder das inaktive Skop. verwendet wird, ist, wie Cushny & Peebles fand, für die Wirkung insofern von Einfluss, als das linksdrehende Alkaloid auf die Speichelnerven und den Herzvagus zweimal stärker wirkt als das inaktive. Es ist also zu vermuten, dass das noch nicht untersuchte **Rechtsskopolamin** in den genannten Beziehungen recht schwach wirkt. An der freigelegten Hirnrinde des Hundes konnte ich mit Ramm das Herabgehen der Erregbarkeit gegenüber elektrischen Reizen unter der Einwirkung des aktiven Skop. deutlich wahrnehmen. Wegen aller Einzelheiten sei auf meine eigenen Publikationen sowie auf die meiner Schüler Sohrt, Walter, Ramm und Ernst verwiesen. Die Giftigkeit des Skop. ist geringer als die des Atropins. 10 mg machten bei einem Patienten zwar Bewusstlosigkeit; doch war er am anderen Tage wieder normal. v. Voss in Petersburg sah nach 10 mg Cyanose und krampfhafte Zusammenziehung einzelner Muskeln eintreten; der Puls war nicht beschleunigt; nach 6 Stunden erfolgte Erholung. Die sogen. Morphin-Skopolaminnarkose des Menschen, für welche neuerdings von Schneiderlin etc. Propaganda gemacht worden ist, führt oft zu Intoxikationen. Bis jetzt liegen Berichte über 1200 solche Narkosen vor, von denen 12 letal verliefen. Ein Teil des Alkaloides erscheint im Harn wieder. — Chronische Skop.-Verg. in Form einer Psychose beschrieb van Vleuten.

Nachw. Wie beim Atropin. Unterscheidend sind nur die Goldsalze beider sowie das optische Verhalten. Zur Verarbeitung auf Skop. eignet sich am meisten die Datura Metel, welche 0,5% Gesamtalkaloide enthält und zwar hauptsächlich Skop. neben wenig Hyoscyamin und noch weniger Atropin. Datura quercifolia enthält 0,4—0,5% Alkaloide, welche sich ungefähr aus gleichen Teilen Skop. und Hyoscyamin neben wenig Atropin zusammensetzen. In Datura arborea befindet sich mehr Skop. als Hyoscyamin. Datura alba Nees s. Dat. fastuosa L. enthält nach dem Standort wechselnde Mengen von Skop. (bis 0,5%). Die Blätter der Datura Stramonium enthalten mehr Hyoscyamin als Skop. (Kircher). Von den Skopolien kommt Scopolia japonica Maxim. und Scopolia carniolica Jacqu. s. Scopolia atropoides Lk. als Ausgangsmaterial für Skopolamindarstellung in Betracht. Hyoscyamus niger, Hyosc. albus und Hyosc. muticus enthalten neben Skopolamin auch Hyoscyamin und etwas Atropin; der Alkaloidgehalt von Hyoscyamus muticus schwankt nach dem Standort zwischen 0,1 und 1,0%. Bei der Verarbeitung der Rohmaterialien hat sich die alkoholische Extraktion der Pflanzenteile und die Ausschüttelung der alkalisierten salzsauren Flüssigkeiten mit Aether-Chloroform zur Aufnahme der freien Pflanzenbasen als sehr wirksam erwiesen (Kircher). Durch Natriumbikarbonat wird fast nur Skop. in Freiheit gesetzt, Hyoscyamin und Atropin erst durch die stärkere Base, das Kaliumkarbonat.

Lit. Step. Wasilewsky, Zur Frage über die gerichtl.-chem. Untersuchung bei Vergiftungen mit Hyoscyamus niger, Datura und Atropa. Mag.-Diss. St. Petersburg 1876 (russisch). — R. Kobert, Schm. Jb. Bd. **200**, p. 1883, p. 18; Arch. exp. P. Bd. **22**, 1886, p. 396. — Aug. Sohrt, Pharmakother. Studien über das Hyoscin. Diss. Dorpat 1886. — O. Walter, Exp. u. klin. Studien über die Wirk. des Hyoscins in der Augenheilkunde. Diss. Dorpat 1887. — Rostisl, Ernst, Zur Frage über die Wirk. des bromwasserst. Skop. Diss. Dorpat 1893. — Wlad. Ramm, Ueber die Beeinflussung der Erregbarkeit der Gehirnrinde durch pharm. Agentien. Dorpater Preisarbeit 1894 (russisch). — Adler, B. kl. W. 1891, p. 258 (Verg., Krämpfe). — Schäfer, Ther. Mh. 1892, p. 98 (Verg. durch 5 mg, Erregung). — Marandon de Montyel, Sem. méd. 1895, Nr. 12 (12 Fälle von Verg. durch Duboisiaextrakt, z. T. mit tonischen u. klonischen Krämpfen u. merkwürdigerweise auch mit profusen Schweissen). — Fuckel, Ther. Mh. 1896, p. 685 (Bewusstlosigkeit, Sopor, Cyanose, Konvulsionen nach 0,25 mg; Puls nicht beschleunigt). —

M. Contal, De l'empoissonnement par le Datura Stram. Thèse de Paris 1900 (avec 2 fig.). — Rud. Benesch, Wiener med. Presse 1901, Nr. 21, p. 990 (Verg. eines 3jährigen Mädchens durch 100 Stück Stechapfelsamen; Bauchauftreibung, Krämpfe, Heilung; Verg. eines 5jährigen Knaben durch 3 Samen, Raserei, Beisswut, Trismus, Aphonie, Tympanitis, Heilung durch Chloralhydrat). — Schneiderlin, Aerztl. Mitteil. aus u. für Baden Jg. 1900, Nr. 10. — Korff, M. m. W. 1901, p. 1169; 1902, p. 1133 u. 1408 (über dasselbe). — E. Blos, Beitr. z. klin. Chir. 1902, p. 565 (über dasselbe). — H. de Stella, Arch. internat. Pharmacod. **3**, 1897, p. 381 (Experimentelles). — M. Kochmann, ebenda **12**, 1903, p. 99; Ther. d. Gegenw. 1903, Mai (Experimentelles). — Bumke, Mnschr. f. Psych. u. Neurol. Bd. **13**, p. 62 (Wirk. auf Geisteskranke, mit vollständiger Kasuistik). — Stolle, Allg. Z. f. Psych. Bd. **57**, 1900, p. 151 (Verg. durch 15 mg; Puls verlangsamt; Speicheldrüsen nicht gelähmt; Heilung). — Hor. Wood, Ther. Gaz. 1901, p. 224 (Wirk. der Scopolia-Präparate). — John D. Gmulette, Brit. med. Journ. 1903, mai (in Indien ist absichtliche Verg. durch Daturasamen sehr häufig). — Krauss, New York med. Journ. 1903, 12 dec. (4 Tropfen einer Lösung 0,12 : 30,0 ins Auge wirkten toxisch). — Given, Lancet 1904, 2 jan. (5 mg innerlich machten tiefstes Koma u. leichtes Muskelzucken; nach 11 Stunden Besserung). — C. F. van Vleuten, Cbl. f. Nervenhk. u. Psych. 1904, p. 19. — M. Kochmann, M. m. W. 1905, Nr. 17. — Lovrich, D. Aerzte-Ztg. 1905, p. 454. — Aisaburo Nara, Ueber Skopolamin und seine Nebenwirkungen in der Augenheilkunde. Diss. Rostock 1905. — R. Kobert, Welche Substanzen der Solanaceen erklären die beim Skopolamingebrauche vorkommenden häufigsten Nebenwirkungen bezw. Vergiftungserscheinungen? Sonderabdruck aus Riedels Berichten. Berlin 1905. — Cushny & Peebles, Journ. of Physiol. **32**, 1905, p. 501. — Lewin & Guillery, Die Wirkungen von Arzneimitteln u. Giften auf das Auge Bd. **1** (Berlin 1905), p. 196. — de Maurans, Sem. méd. 1905, Nr. 45 (Zusammenstellung von 10 Todesfällen durch Skop.-Morphin-Narkose).

Chemisches. Ladenburg, Ann. d. Chem. Bd. **206**, p. 299; Chem. Ber. Jg. **13**, p. 257; Jg. **14**, p. 1870; Jg. **20**, p. 1661; Jg. **25**, p. 2388. — E. Schmidt, Arch. der Pharmazie Bd. **230**, 1892, H. 3 (hier auch Bericht über meine Versuche); Bd. **232**, 1894, p. 369; Chem. Ber. Jg. **25**, 1892, p. 2601. — O. Hesse, Pharm. Ztg. 1892, p. 232. — Jowett, Transact. of the Chem. Soc. 1897. — O. Hesse, Ann. d. Chem. Bd. **303**, 1898, p. 149. — J. Gadamer, Arch. der Pharmazie Bd. **236**, 1898, p. 382 u. Bd. **239**, 1901, p. 294. — O. Hesse, Journ. f. prakt. Ch. Bd. **64**, 1901, p. 353. — J. Gadamer, ebenda p. 565. — Kunz-Krause, ebenda 1901, H. 11—12. — E. Schmidt, Ap.-Ztg. 1902, p. 592. — O. Hesse, Journ. f. prakt. Ch. Bd. **66**, 1902, p. 194. — Ad. Kircher, Ueber die mydriatisch wirkenden Alkaloide der Datura metel, D. quercif. u. D. arborea. Diss. Marburg 1905; Arch. der Pharmazie Bd. **243**, 1905, p. 309. — Jul. Feldhaus, ebenda p. 328. — E. Schmidt, ebenda p. 303 u. 559; Ap.-Ztg. 1905, Nr. 67, p. 669.

3. Ein von Kurt Dragendorff auf meine Veranlassung aus den Mutterlaugen des Atropins bei der Belladonnaverarbeitung dargestelltes **Belladonnin** $C_{17}H_{21}NO_2$ erwies sich chemisch und physiologisch identisch mit dem schon S. 1039 erwähnten künstlich aus Atropin durch Wasserabspaltung dargestellten **Apoatropin,** welches Hesse **Atropamin** nennt. Die Dragendorffsche Base bildete sehr grosse Krystalle vom Schmelzpunkt 63°. Auch die Salze der Dragendorffschen Base krystallisierten wie die des künstlichen Apoatropin und hatten denselben Schmelzpunkt. Die Prüfung des Apoatropins, welche ich an verschiedenen Tierarten vorgenommen habe, ergab folgendes. Während Mosso sowie auch Albertoni und Marcassi jede Wirkung des Apoatropins auf die Pupille in Abrede stellen, ist eine solche doch vorhanden, nur ist sie recht schwach. Nach Einträufelung von 2—3 Tropfen der 3—4%igen Lösung in das Auge der Katze erfolgt langsam eine deutliche Pupillenerweiterung. An Fröschen erfolgt bei Dosen von 7—15 mg (je nach der Grösse der Tiere) eine Narkose mit gleichzeitiger periodisch auftretender Reizung des verlängerten Markes und des Rückenmarkes. Diese Wirkung haben auch Albertoni

und Marcassi wahrgenommen. Die Speichelsekretion wird bei Katzen wenigstens im Anfang der Wirkung gesteigert, wie auch Albertoni und Marcassi bereits beobachtet haben. Apoatropin wirkt nach meinen Versuchen auf Hunde ungemein stärker als auf Kaninchen. Aus den Angaben von Marcassi geht aber hervor, dass die Wirkung umgekehrt auf Kaninchen stärker ist als auf Hunde. Während bei mir ein Hund von über 9000 g an einer subkutanen Einspritzung von 90 mg salzsauren Apoatropins starb, nachdem er vorher die heftigsten epilepsieartigen Krämpfe gehabt hatte, blieb ein Kaninchen von 1800 g nach Einspritzung von 120 mg am Leben und hatte nur 3mal leichte Krampfanfälle zu überstehen. Marcassi will schon nach 40 mg bei Kaninchen Tetanus wahrgenommen haben. Von sonstigen Symptomen, welche an Hunden und Katzen auftraten, nenne ich Respirationsbeschleunigung und Erbrechen. Lokale Reizwirkungen besitzt das Apoatropin nicht, wohl aber kommen dieselben einer noch unbekannten weiteren Substanz zu, welche sich in den Mutterlaugen bei Abscheidung des Apoatropins findet und als Dermatitis toxica universalis bezeichnet werden kann. Kurt Dragendorff und seine Mitarbeiter erkrankten daran wiederholt aufs schwerste. Auch in anderen Fabriken hat man ähnliche, wenn auch weniger schlimme Erfahrungen gemacht. Die Krankheit beginnt an den Augen und Händen und macht den Eindruck eines Eczema madidans, das monatelang anhalten kann. Die Chrysatropasäure ist daran unbeteiligt.

Lit. Siehe meinen oben (S. 1055) citierten Artikel aus Riedels Berichten.

4. **Mandragorin** $C_{15}H_{19}NO_2$ ist der Name eines von Hesse in der Mandragora officinarum s. Atropa Mandragora (Solanaceae), und zwar namentlich in der Wurzel neben Skopolamin, Hyoscyamin und Pseudohyoscyamin enthaltenen Alkaloides, welches bei der hydrolytischen Spaltung Atropasäure liefert. Die Menge der Alkaloide der Wurzel beträgt 0,4%. Schon die Alten schrieben der Mandragora sehr starke und zwar berauschende Wirkungen zu. Diese Angabe wird mit Rücksicht auf die Alkaloide derselben verständlich. Spezialuntersuchungen über die Wirkungen des Pseudohyoscyamins und Mandragorins liegen nicht vor.

Lit. Clouzel, Union pharmaceutique 1885, p. 264. — Ahrens, Chem. Ber. Jg. **22**, 1889, II, p. 2159; Ann. der Chem. Bd. **251**, 1889, p. 312. — Thoms & Wentzel, Chem. Ber. Jg. **31**, 1898, p. 2031 u. Jg. **34**, 1901, p. 1023. — Hesse, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **64**, 1901, p. 274.

5. Das **Homatropin** des Arzneibuches wird aus Tropin und Mandelsäure (Phenylglykolsäure) künstlich hergestellt, ist also ein künstliches Tropein. Es wirkt sowohl intensiv als extensiv schwächer als Atropin und kann daher bei grösseren Dosen neben den gewünschten Augenerscheinungen atropinähnliche Vergiftung bedingen. Von derartigen Symptomen wurde Trockenheit im Halse, Kratzen, Schlingbeschwerden, Pulsbeschleunigung, Herzklopfen, Schwindel, Schwanken, Aufregung notiert. Auch glaukomatöse Drucksteigerung im Auge ist vorgekommen. — **Pseudoatropin** $C_{17}H_{23}NO_3$ ist ein künstlich aus Tropin und Atrolactinsäure herstellbares, mit Atropin isomeres Alkaloid von mydriatischer Wirkung. — Das am Stickstoff methylierte Atropin kommt als **Methylatropinium bromatum** in den Handel. Es wirkt auf die Pupille, anästhesiert die Schleimhäute und

wirkt auch central schmerzstillend (Aronheim). Ein „**Methylatropinnitrat**“ kommt als **Eumydrin** in den Handel, z. B. gegen Nachtschweisse (Jonas). Da das Atropinium eine Ammoniumbase ist, so wirkt es wie alle Ammoniumbasen auf Frösche kurareartig. Bei vergleichenden Versuchen zwischen Atropin und seiner Ammoniumbase fand Dreser letztere 50mal weniger giftig; die centrale Reizwirkung geht ihr gänzlich ab. — Das von Vitali entdeckte **Nitroatropin** wirkt mydriatisch, hat aber keine Bedeutung.

6. Ein **Tropein von unbekannter Zusammensetzung**, aber mydriatischer Wirkung findet sich nach E. Schmidt & Schütte 1) in den Blättern der Kartoffel, Solanum tuberosum (vergl. S. 759), 2) im Teufelszwirn, Lycium barbarum, 3) im Nachtschatten, Solanum nigrum (vergl. S. 759) und 4) in den Tabaksblättern, Nicotiana Tabacum, d. h. in Solanaceen, welche im übrigen ganz andere Stoffe enthalten. — Wie oben schon erwähnt wurde, will man in verschiedenen Arten des Lattich Atropin oder wenigstens ein in diesem Sinne wirkendes Alkaloid gefunden haben, so noch vor kurzem Farr & Wright in Lactuca virosa (1904) und Lactuca muralis (1905). — Jaborin und Jaboridin, welche S. 1071 nochmals Erwähnung finden werden, wirken atropinartig, sind aber keine Tropeine. Dasselbe gilt von dem in Fliegenpilzextrakten sich manchmal findenden Muscaridin von Schmiedeberg.

7. **Ephedrin** und **Pseudoephedrin** sind zwei in Aether lösliche Alkaloide von schwach atropinartiger Wirkung, welche sich in der Meerträubel, Ephedra vulgaris, mono- und distachya etc. (Gnetaceae) finden, aber noch zu keiner Verg. Anlass gegeben haben, sondern nur zu konjunktivalen Reizungserscheinungen. Vom Ephedrin müssen zwei verschiedene, ein von E. Merck und ein von Spehr gefundenes unterschieden werden. Künstliche Isomere (Aminoalkohole) des Ephedrins und Pseudoephedrins und diesen sehr nahe stehende Substanzen haben E. Schmidt sowie Fourneau dargestellt. Aus dem Kraute der Ephedra vulgaris var. helvetica konnte E. R. Miller nur Pseudoephedrin $C_{10}H_{15}NO$ gewinnen. Es lässt sich mit Aether ausschütteln. Nach Takahaschi & Miura wirkt es auf die Endapparate des Sympathicus im Dilatator der Pupille reizend. Ueber das in Ephedra nevadensis s. Eph. antisyphilitica King enthaltene wirksame Prinzip, welches zur Verwendung der Droge bei Gonorrhöe in Kalifornien, Nevada etc. geführt hat, ist noch nichts bekannt. In Südamerika spielt die Ephedra andina seit alter Zeit eine Rolle als Volksmedizin. In Russland ist Ephedra ebenfalls ein beliebtes Volksmittel und zwar die Ephedra distachya. Nach Günsburg kommt die Mydriasis bei Pseudoephedrin durch centrale und periphere Reizung des Sympathicus zu stande. Nach Grahe wird gleichzeitig auch der Sphinkter gelähmt. Die Herzschläge werden langsam und schwach. Exophthalmus kann vorkommen.

Lit. Takahaschi & K. Miura, Mitteil. d. Med. Fak. d. K. Univ. Japan, Jg. **1**, p. 255; B. kl. W. 1887, p. 707. — Fr. Günsburg, Virch. Arch. Bd. **124**, 1891, p. 75. — W. Filehne, Ibid. p. 93. — P. Spehr, Pharm. Ztschr. f. Russl. 1892, p. 65. — Grahe, Virch. Jbt. 1894, I, p. 435. — Ladenburg & Oelschlägel, Chem. Ber. Jg. **22**, 1889, II, p. 1823 (Struktur des Pseudoephedrins). — E. Schmidt, Apoth.-Ztg. 1903, Nr. 78 (Struktur des Ephedrins). — E. R. Miller, Arch. der Pharmazie Bd. **240**, 1902, p. 481. — Fourneau, Chem. Cbl. 1905, I, p. 232.

8. **Gelseminin** nennt Cushny ein im Wurzelstocke des gelben Jasmins, Gelsemium sempervirens (Loganiaceae) neben einem strychninartig wirkenden Alkaloide Gelsemin und neben Methyl-[4, 5]-dioxykumarol (oder Gelseminsäure) enthaltenes Alkaloid von stark mydriatischer und akkommodationslähmender Wirkung. Nach Spiegel und nach Goeldner hat es die Formel $C_{22}H_{26}N_2O_3$. Beim Einträufeln ins Auge kommt es ausserdem zu starker Reizung der Bindehaut. Die Mydriasis hält 3 Tage an. Schmiedeberg spricht sich über die Entstehung derselben nicht näher aus. Nach den von Uhthoff zusammengestellten Berichten ausländischer Aerzte kann es keinem Zweifel unterliegen, dass es sich um Lähmung der peripheren Enden des Oculomotoriusastes im Sphinkter der Pupille handelt. Nach Pinkham, Hull, Berger, Massini, Parkinson, Garland, Nankivell und anderen ist neben der Lähmung der Akkommodation und des Sphinkter auch oft Ptosis, Zufallen der Augenlider oder Diplopie vorhanden; selbst Amblyopie, ja Amaurose wurde beobachtet. Bei Einträufelung des krystallisierten salzsauren Gelseminins ins Vogelauge erfolgt nicht nur keine Erweiterung, sondern eine Verengerung, welche H. Meyer durch Lähmung der peripheren Enden des den Dilatator versorgenden Trigeminusastes oder durch Lähmung des Dilatators selbst erklärt. Dagegen tritt nach Einträufelung des „amorphen Gelseminins" wie bei Säugetieren so auch bei Tauben Erweiterung der Pupille ein. Neben diesen lokalen Wirkungen hat das Gelseminin noch sehr starke entfernte Wirkungen, so dass sich die letale Dose pro kg Kaninchen auf ein halbes Milligramm berechnet. Die Wirkung ist eine central lähmende; nach Cheyne-Stokesscher Atmung kommt es zu Lähmung des Atemcentrums. Raimondi konnte schon 20 Fälle von Gelsemiumvergiftungen zusammenstellen, von denen 12 einen letalen Ausgang nahmen. Bei Fröschen kommt es auch noch zu kurareartiger Lähmung der Enden der motorischen Nerven. Schmiedeberg rechnet das Mittel zur Gruppe des Koniins.

Lit. Raimondi, Virch. Jbt. 1885, I, p. 534. — Cushny, Arch. exp. P. Bd. **31**, 1892, p. 49. — Spiegel, Chem. Ber. Jg. **26**, I, 1893, p. 1054; Ber. d. pharm. Ges. Jg. **5**, 1895, p. 81. — M. Goeldner, Ber. d. Pharm. Ges. Jg. **5**, 1895, p. 330; Chem. Cbl. 1896, I, p. **111** (Formel des Gelsemins). — E. Schmidt, ebenda 1898, II, p. 635 (Gelseminsäure). — Uhthoff l. c. p. **141** (Lit.). — B. Wiki, Contrib. à l'étude pharmacod. des alcaloides du Gelsemium semp. Genève 1900.

9. Das **Tetrahydro-β-naphtylamin** wirkt nach Filehne und Stern auf die Pupille erweiternd durch centrale und periphere Reizung des Erweiterungsapparates. Gleichzeitig werden die Ohrgefässe verengt und die Stickstoffausscheidung sowie Körpertemperatur gesteigert. Das Auge schmerzt nach der Einträufelung. — Salzsaures α-Naphtylamin macht umgekehrt Pupillenverengerung, die durch Atropin aufgehoben wird.

Lit. R. Stern, Ueber die Wirk. der Hydronaphtylamine. Breslau 1889; Virch. Arch. Bd. **115**, 1889, p. 14; Bd. **117**, 1889, p. 418; Bd. **121**, 1890, p. 376. — R. Müller, Ueber Tetrahydro-β-naphtylamin. Diss. Erlangen 1890 (chemisch). — Pitini, Virch. Jbt. 1898, I, p. 383 (Naphtylamin).

10. Unter **Locokräutern** versteht man eine Reihe von Unkräutern, welche in Nordamerika, speziell in Iowa und Dakota, eine grosse Bedeutung haben, da ganze Viehherden auf der Weide durch dieselben krank werden. Die Vergiftungserscheinungen ähneln denen der Atropa oder des Gelsemiums. Chesnut giebt 1896 von der Krankheit folgende

Schilderung: „Pferde, Rindvieh und Schafe leiden nach dem Genuss der Pflanze, hauptsächlich aber die Pferde. Die Wirkung ist nicht plötzlich, sondern schreitet langsam vorwärts und ähnelt Krankheiten, welche durch Bakterien, Würmer oder andere Parasiten hervorgebracht werden, oder solchen, welche beim Menschen durch fortgesetzten Genuss von Alkohol, Tabak, Morphin sich einstellen. Man unterscheidet dabei zwei Zeitabschnitte. Im ersten, welcher mehrere Monate dauern kann, treten Hallucinationen oder Manie ein, begleitet von Sehstörungen, während welcher das Tier alle möglichen Sonderbarkeiten begehen kann. Nachdem es Geschmack an der Pflanze gefunden hat, verweigert es jede andere Nahrung, und damit beginnt der zweite Zeitabschnitt. Dieser kennzeichnet sich durch eine langsame Abzehrung, eingesunkene Augen, glanzloses Haar, schwache Bewegungen. Das Tier stirbt wie beim Verhungern nach wenig Monaten bis 2 Jahren. Der durch die Pflanze im Viehgeschäft angerichtete Schaden ist ausserordentlich." Zunächst wurden zwei der Locokräuter botanisch und chemisch genauer untersucht, nämlich Astragalus mollissimus Tor. und Astr. crotalaria Gray s. Astr. oophorus Wats., beide zu den Papilionaceen gehörig. Ich fand die mir übersandten Muster von Astragalus mollissimus ziemlich unwirksam. Das Wirksame sollen zwei Alkaloide sein. Power & Cambier stellten fest, dass die Gesamtmenge der Alkaloide in Astragalus mollissimus nur 0,1% beträgt; Sayre erhielt sogar noch viel weniger, nämlich aus 3 kg Droge nur 0,2 g Alkaloide, von denen 100 mg bei einer Katze nichts weiter als Speichelfluss hervorriefen. Dagegen gelang es, Pferde durch reichliche Fütterung mit der Droge psychotisch zu machen. Später wurden auch noch andere Arten namhaft gemacht, nämlich Astragalus lentiginosus Dougl., Astr. caryocarpus, var. Fremontii Wats., Astr. Mortoni Nutt., Astr. unifultus L'Hérit. etc., welche teils zu den Locokräutern gehören, teils ihnen ähnlich wirken. Auch Zygadenus Fremontii Torr. (Liliaceae) soll unter den Locokräutern gefunden worden sein. Bei Astragalus caryocarpus konnte Frankforter ein Alkaloid in den Samen nachweisen. Ruedi will eine Locosäure als die Ursache der Krankheit erkannt haben.

Lit. Americ. Journ. of Pharm. 1879, p. 237. — Rothrock, Pharm. Journ. and Trans. 1880, p. 504 u. 664. — Lemmon, ebenda p. 604 u. 564. — Ott, W. m. W. 1889, p. 295. — Power & Cambier, Pharm. Rundschau 1891, p. 8. — L. E. Sayre, Bull. of Pharm. 5, 1891, p. 8. — B. Schuchardt, Deutsche Ztschr. f. Tiermed. u. vergl. Pathol. Bd. 18, 1892, p. 405. — V. K. Chesnut, Principal poisonous plants of the United States. Washington 1898 (mit Abb.). — G. B. Frankforter, Americ. Journ. of Pharm. 72, 1900, p. 320.

11. Als **Ptomatropin** habe ich seinerzeit, wie nur kurz bemerkt werden soll, ein aus alkalischer Lösung ausschüttelbares Ptomain bezeichnet, welches Anrep dargestellt haben will, welches aber noch nach keiner Richtung hin genügend untersucht worden ist. Bei den um die Zeit der Butterwoche in den Wolgagebieten alljährlich infolge der Fastengesetze häufigen Vergiftungen, welche auf Genuss halb oder ganz verdorbenen Störfleisches sich einzustellen pflegen, tritt ein scheinbar atropinartiger Symptomenkomplex in den Vordergrund, bestehend in Pupillenerweiterung, Akkommodationslähmung, Diplopie, Ptosis, Beschränkung der Drüsensekretion im Mund, Rachen und Kehlkopf, scharlachartige Röte und Schwellung des Rachens, Schlundkrämpfe,

Magenbeschwerden, Angstgefühl. Bei der durch die Stoffwechselprodukte des Bacillus botulinus (vergl. S. 640) bedingten Vergiftungserscheinungen, die man als Botulismus zusammenfasst, kommen Gruppen von Symptomen vor, welche mit den genannten gut übereinstimmen; oft kommt auch noch Gaumenlähmung, Schlundkopflähmung, Zungenlähmung, Aufhebung der Schweissabsonderung und monatelanges Schwach- und Kranksein hinzu. Die Sektion weist schwere Degenerationsvorgänge in den Kernen des Oculomotorius, Hypoglossus, Vagus etc. auf. Lokale Wirkungen beim Einträufeln scheinen weder dem Gifte der verdorbenen Störe noch den Stoffwechselprodukten des Bacillus botulinus zuzukommen; wenigstens konnte ich durch Ausschüttelungen aus faulem Störfleisch, an welchem Menschen gestorben waren, niemals lokale Mydriasis erzeugen. Für die Gifte des Bacillus botulinus gilt dies ebenfalls. Der ganze Symptomenkomplex ist also nur ein scheinbar atropinartiger und das Wort Ptomatropin besser ganz aufzugeben.

Lit. v. Anrep, Arch. slaves de biologie 15 mars 1886. — Husemann, Eulenb. Realenc. Bd. **19**, p. 601.

19. Nikotin.

Pharmakognostisches. Von der Gattung Nicotiana der Solanaceen liefern drei Arten im wesentlichen den Tabak des Welthandels: 1. Nicotiana macrophylla Spr., der Maryland-Tabak, 2. Nicotiana Tabacum L., der Virginische Tabak, 3. Nicotiana rustica, der Veilchentabak oder Bauerntabak. Weniger Bedeutung haben 4. Nicotiana crispa, der Levante-Tabak, 5. Nicotiana paniculata, der Jungferntabak, 6. Nicotiana glutinosa, der Soldatentabak, 7. Nicotiana persica L., der Tabak von Schiras. Lediglich als Zierpflanzen dienen Nic. Wigandioides, Nic. longiflora und Nic. glauca. Zwischen den drei erstgenannten wichtigen Stammarten giebt es aber eine Unzahl von Varietäten und Bastardbildungen, welche ebenfalls für die Tabaksproduktion von Bedeutung sind. Die Kultur erstreckt sich vom Aequator bis zum 52., ja vereinzelt bis zum 63. Breitengrade in Europa, aber nur bis zum 40. Grad nördlicher und 35. Grad südlicher Breite in Amerika. Die Blätter der einzelnen Arten differieren im Aussehen voneinander beträchtlich. In Fig. 123 ist Nic. Tabacum dar-

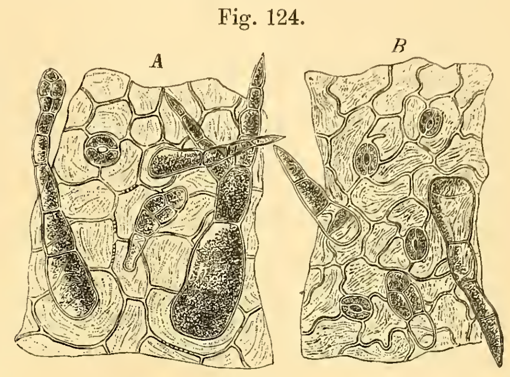
Fig. 123.



Nicotiana Tabacum.

gestellt und zwar in 1 der blühende Stengel, in 2 und 3 die verschiedenen Blätter, in 4—6 die Blüte und in 7 die Frucht im Durchschnitt. Fig. 124 zeigt in A die Epidermis der Ober- und in B die der Unterseite des Blattes bei mikroskopischer Vergrösserung mit den sehr charakteristischen Glieder- und Drüsenhaaren, welche zur Erkennung von Blattfragmenten von Wichtigkeit sind. Mikrochemisch lässt sich in solchen Fragmenten nachweisen, dass das Nik. vornehmlich seinen Sitz in den unteren Zellen der Haare und den benachbarten Oberhautzellen, und zwar in der Plasmaflüssigkeit gelöst, hat. — Da fast alle Länder, welche geographisch dazu geeignet sind, Tabak bauen, ist die Produktion dieser giftigen Droge eine ganz enorme. Der Verbrauch an Tabak betrug allein in Deutschland für das Jahr 1900 schon 82 Millionen Kilo und ist seitdem bereits auf 100 Millionen Kilo gewachsen. Nur ein Land der Erde ist uns darin über, nämlich die Vereinigten Staaten von Nordamerika, welche jährlich 220 Millionen Kilo Tabak verbrauchen.

Fig. 124.



Oberseite Unterseite des Tabakblattes.

Chemisches. Das Nikotin $C_{10}H_{14}N_2$ ist 1904 von A. Pictet & A. Rotschy synthetisch dargestellt und damit die lange Reihe von Arbeiten über die Struktur desselben im Sinne Pinners abgeschlossen worden. Es ist ein Pyridin-Methyl-Pyrrolidin:

Pyridin: CH — HC, CH — HC, CH — N

Methylpyrrolidin: H_2C—CH_2 — H_2C, CH_2 — N — CH_3

Nikotin: CH — HC, C—CH — HC, CH — N; H_2C—CH_2 — CH, CH_2 — N — CH_3

Das zunächst gewonnene Nikotin war inaktiv. Durch Spaltung desselben mittels Weinsäure entstand l-Nikotin, dessen sämtliche Konstanten mit denen des natürlichen, ebenfalls linksdrehenden Nikotins übereinstimmten. Ausserdem wurde d-Nikotin gewonnen. Diese drei verschiedenen Nikotine wirken nicht identisch. Das gewöhnliche Nik. ist in frischem Zustande eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit, die sich in Wasser, Alkohol, Aether, fetten Oelen leicht löst. Es besitzt ausgesprochen basische Eigenschaften. Den Wasserstoffsäuren gegenüber verhält sich das Nikotin zweibasisch, den Sauerstoffsäuren gegenüber einbasisch; daher hat das salzsaure Salz die Formel $C_{10}H_{14}N_2(HCl)_2$ und das schwefelsaure die Formel $(C_{10}H_{14}N_2)_2H_2SO_4$. Die besten Krystalle

bildet das weinsaure Salz $C_{10}H_{14}N_2(C_4H_6O_6)_2 + 2H_2O$, welches zu pharmakologischen Versuchen gewöhnlich benutzt wird und als Nicotinum tartaricum crystallisatum album in den Handel kommt. Das salicylsaure Nik. wird verdünnt als Eudermol gegen Krätze benutzt. Die meisten Salze sind in Aether unlöslich. Beim Verdunsten ihrer wässerigen Lösung verlieren sie erhebliche Mengen von frei werdendem und abdunstendem Alkaloid. Die Doppelsalze mit Schwermetallen bilden gute Krystalle. An der Luft und namentlich am Licht wird freies Nikotin rasch braun, dickflüssig und verharzt. Oxydationsmittel oxydieren es zu Nikotinsäure C_5H_4NCOOH. Der Nikotingehalt der Tabakspflanze nimmt nach Kissling während der Wachstumsperiode beständig (absolut und relativ) zu. Neben Nikotin sind in der Pflanze noch andere und zwar nach Gautier nicht weniger als sieben Alkaloide enthalten, von denen drei auch der Formel nach bekannt sind, aber hier zunächst unbeachtet bleiben mögen. Die Menge des Nikotins in den frischen Blättern ist mit dem der fertigen Zigarren nicht gleich, da durch das sogen. Fermentieren und Präparieren eine Einbusse an Alkaloid eintreten kann. In zum Gebrauche fertigen Rauchwaren ist ebenfalls keine Konstanz des Nik.-Gehaltes. Nach Kissling schwankt er innerhalb weiter Grenzen, d. h. zwischen 1% und 3%, ja 4%, ohne dass man sagen könnte, welche Sorten dauernd besonders reich daran sind. „Schwere“ importierte Zigarren des Handels enthalten keineswegs immer mehr Nik. als billige einheimische „leichte“. Pontag ist freilich umgekehrter Ansicht. Ein Teil des Nik. der Zigarren ist frei vorhanden, ein anderer Teil salzartig gebunden an Apfelsäure, Zitronensäure, Harzsäuren. Von den erstgenannten zwei Säuren enthält der Tabak 8—10% und etwa die gleiche Menge Tabakharze. Unter Nikotianin oder Tabakskampfer will Kissling nur harzsaures Nik. verstanden wissen, während Gawalowski alle organischsauren Salze des Nik. darunter versteht. Der Tabakrauch enthält im Durchschnitt 75% des Nik. unzersetzt. Daneben finden sich im Rauch nach Thoms und nach Pontag Pyridin und Homologe desselben, ätherisches Brenzöl, Kohlenoxyd und Blausäure. Nach S. Fränkel & Wogrinz entsteht beim Rauchen ein nicht präformiertes flüchtiges Alkaloid, welches den Wert der betreffenden Tabaksorte bedingt, da es ein sehr angenehmes Aroma haben und an den Wirkungen vornehmlich mit beteiligt sein soll. Es bildet mit Pikrinsäure seidenglänzende Nadeln. Gautier will vier seiner Nebenalkaloide im Rauch nachgewiesen haben. Die Blausäure fehlt nach Habermann im Pfeifenrauch; im Rauche der österreichischen Zigaretten beträgt sie 0,0023—0,00037%, in dem der Zigarren 0,0012%. Diese minimale Menge genügt, um den Rhodangehalt des Speichels der Raucher zu erhöhen. Beim Verrauchen von 100 g russischen Tabaks erhielt Pontag 8 mg Blausäure und 4124 ccm Kohlenoxyd. Auf eine einzige 0,5 g schwere russische Zigarette (Papiro) berechnen sich nach Pontag 18 ccm Kohlenoxyd und 4,5 mg Nik. Die unverrauchbaren Stummel der Zigarren enthalten 3—4mal mehr Nik., als ihrem Tabakgehalte entspricht.

Aet. u. Stat. Höchst auffallend im Vergleich zur ausserordentlichen Verbreitung des Tabaks ist seine seltene Anwendung zu Gift-

mord und Selbstmord, von welchen nur wenige Fälle bekannt sind. So tötete der Graf Bocarmé sein Opfer durch gewaltsames Eingiessen von reinem Nik. Von Selbstmorden durch Nik. bezw. Tabakspräparaten sind vereinzelte bekannt. Zahlreicher sind die ökonomischen Vergiftungen, wenn wir auch die unzähligen leichten Zufälle, wie sie die ersten Versuche, zu rauchen, gemeiniglich begleiten, nicht rechnen wollen. Sehr viele Intoxikationen kommen durch übermässiges Rauchen (so tödlicher Ausgang durch 17 Pfeifen) zu stande. Der in den Pfeifen sich ansammelnde sehr nikotinreiche Tabakssaft oder Schmergel hat wiederholt Intoxikation hervorgerufen. Die meisten schweren Vergiftungen aber waren bis vor kurzem medizinale, besonders solche durch Tabaksklystiere, ausserdem durch Applikation von Tabaksblättern oder deren Aufguss auf Wunden, Geschwüre, ja sogar auf die unverletzte Haut (bei Schmugglern beobachtet). Schwarzmann & Gold sahen durch Auflegen von in heissem Wasser aufgebrühtem Blättertabak und durch Einreiben von Pfeifenschmergel Vergiftungen von Patienten, bei denen diese Prozeduren heilend wirken sollten, zu stande kommen. Mit diesem Schmergel ist das von Cushny und Schmiedeberg als ganz ungiftig befundene Tabaksöl nicht zu verwechseln. Bei Tieren kamen zufällige Vergiftungen durch Fressen der halbverwelkten Blätter der als Zierblumen gezogenen Tabakarten zu stande, ferner durch Waschen der Tiere mit Tabaklaugen und Tabakaufgüssen sowie durch Einreiben mit Nikotinsalben. Letztere Aetiologie kann auch bei Menschen noch jetzt leicht vorkommen, da solche Salben, Linimente und Seifen leider neuerdings wieder gegen Krätze empfohlen werden.

Wirk. Der Tabak hat eine dreifache Wirkung, 1. eine örtliche, reizende auf die Applikationsstelle, 2. eine centrale, nach kurzer Reizung lähmende auf Gehirn und Rückenmark und 3. eine periphere resorptive auf verschiedene Organe, wie Herz, Auge, Darmtraktus. Vulpian verlegt den centralen Angriffspunkt des Nik. nur in den Pons, Huchard auch in die Medulla oblongata. In Wahrheit dürften fast alle Teile des Gehirns, der Medulla oblongata und des Rückenmarks von der Wirkung ergriffen werden können. Nach Huchard verursacht das Gift einen allgemeinen Gefässkrampf, der auch bei chronischer Vergiftung noch auftritt, und zwar anfallweise und dadurch Schwindel und Migräne bedingt. Nach Velich beruht der Gefässkrampf beim Nik. sowohl auf einer Reizung des vasomotorischen Centrums als auch auf Reizung der peripheren vasomotorischen Apparate. Der Tod erfolgt bei ak. Verg. durch Lähmung des Atemcentrums. Eine komplizierte Einwirkung auf das Herz ist auch stets vorhanden, wenn sie auch nicht zum Tode führt. Sie besteht 1. in Reizung, dann 2. in Lähmung der peripheren Endigungen des Herzvagus; 3. in Reizung des Nervus accelerans, 4. in Lähmung dieses Nerven. Diese Wirkungen auf den Beschleunigungsapparat betreffen nach Kose nicht die peripheren Enden desselben, sondern das Centrum im Rückenmark und das Ganglion stellatum. Auf der Höhe der Reizung kann es zu zeitweisem Herzstillstand oder mindestens zu starker Arrhythmie der Herzaktion kommen. Weiter existiert eine Einwirkung auf die Pupille. Sie besteht in einer Erregung der Oculomotoriusendigungen (Stadium

der Pupillenverengerung) mit nachfolgender Lähmung (Stadium der Pupillenerweiterung) der Oculomotoriusendigungen. Nach H. Meyers Versuchen an Tauben wird beim Vogel gleichzeitig auch die Muskelsubstanz des Sphinkter mitgereizt und mitgelähmt. Dem entsprechend ist auch die Einwirkung auf die Akkommodation. Von seiten der Haut sehen wir zunächst Reizung der Schweissapparate, dann Lähmung. Von seiten des Magendarmtraktus sehen wir Speichelfluss, Erbrechen, Anregung der Peristaltik. Magnus & Kress, welche die Darmwirkung neuerdings eingehend für Kaninchen, Katzen und Hunde an überlebenden Darmstücken untersucht haben, fanden, dass Nik. zuerst Hemmung der Bewegung, dann Erregung derselben und zuletzt Lähmung (aber nur bei enormen Dosen) bewirkt. Bei der Katze ist die Hemmung sehr ausgesprochen und die Erregung gering; beim Kaninchen ist die Hemmung kurz und schwach, die Erregung aber hochgradig; beim Hund fehlt die Hemmung oft ganz. Atropin vermochte beim Hund die Darmerregung durch Nik. nicht zu beseitigen. — Ehe das Lähmungsstadium der Funktionen des Magendarmkanales eintritt, erfolgt meist der Tod. — Das reine Nik. steht an Giftigkeit und Schnelligkeit der Wirkung kaum der Blausäure nach. Es ist ein Gift für alle Tierklassen. Wenn man die Wirkung kurz mit der anderer Gifte vergleichen will, so kann man sagen, dass es eine grosse Aehnlichkeit mit Muskarin hat und in vielen Beziehungen umgekehrt wirkt als Atropin.

Die Resorption erfolgt von der Zunge, vom Auge und vom Mastdarm aus in wenigen Sekunden, vom Magen aus eher etwas langsamer; auch von der äusseren Haut ist Resorption möglich, und dadurch sind bei Tieren Todesfälle zu stande gekommen. Die Ausscheidung erfolgt durch Lungen und Nieren. Der Tod kann so rasch erfolgen, dass beim Eintritt desselben die Ausscheidung noch gar nicht begonnen hat. Wie viel Prozent des Alkaloides im Organismus zerstört werden, ist unbekannt.

Die **let. Dos.** beträgt älteren Angaben zufolge für Hunde $^1/_2$ bis 2 Tropfen, für Kaninchen $^1/_4$ Tropfen. Parenty & Grasset berechnen sie irrtümlich auf 20—21 mg pro kg Säugetier, Mayor (1904) auf 10 mg pro kg Meerschweinchen. Kleine Vögel gehen bereits zu Grunde, wenn ihrem Schnabel ein in Nik. getauchter Glasstab genähert wird. Rinder sind ungemein empfindlich. Beim Menschen wechselt die tödliche Dose des Tabaks natürlich nach seinem Gehalt an Nik.: es sind Fälle bekannt, wo 0,8 g Schnupftabak innerlich den Tod brachten, ebenso schon 2,0 g im Klystier, so dass die für letztere gewöhnlich angegebene Dosis von 4—8 g gewiss zu hoch erscheint und höchstens 1 g zu gestatten ist. Vom reinen Nik. ist die letale Dosis ebenfalls nicht leicht zu bestimmen, da es sich an der Luft leicht etwas zersetzt und andererseits meistens mehr oder weniger wasserhaltig ist; doch nach den üblen Zufällen, die bei mehreren Experimentatoren schon 0,002—0,004 g hervorbrachten, ist sie wohl sicher nicht höher als 0,06 g. Allerdings tritt bei öfterer Darreichung Gewöhnung ein, so dass schliesslich etwas grössere Dosen als 3—4 mg ohne Schaden genommen werden können. — Für getrocknete Tabakblätter beträgt die letale Dose für Pferde und Rinder 300—500 g, für Schafe und Ziegen 30 g, für Hunde und Katzen 5—25 g.

a) Akute Vergiftung.

Die **Sympt.** sind durch Selbstversuche von Reil und später von Dworzack und Heinrich (unter D. Schroff) genau festgestellt worden. Die letztgenannten Autoren empfanden nach 1—4 mg Nik. Brennen im Munde, Kratzen im Rachen, vermehrte Speichelabsonderung, dann vom Magen ausgehend ein Gefühl von Wärme, die sich über die Brust und den Kopf bis in die Zehen- und Fingerspitzen verbreitete. Nachher wurden die Genannten aufgeregt, litten an Kopfschmerz, Schwindel, Betäubung, undeutlichem Sehen und Hören, an Lichtscheu, Beklommenheit, Trockenheit im Schlunde, Kälte in den Extremitäten, Ructus, Flatulenz, Nausea, Erbrechen und Stuhldrang. Die Atmung wurde beschleunigt und angestrengt; die Pulsfrequenz nahm anfänglich zu und zwar um so mehr, je grösser die Dosis war; später aber wechselte regellos Zunahme und Abnahme derselben. Nach Verlauf von 45 Minuten wurden die Experimentatoren ohnmächtig. Bei dem einen kam es zu 2 Stunden anhaltenden klonischen Krämpfen, besonders der Atemmuskeln, zu Zittern der Extremitäten und Schütteln des ganzen Körpers. Nach eingetretener Besserung blieb doch Abgeschlagenheit, Schläfrigkeit und trostlose Stimmung noch 3 Tage lang zurück. — Bei Schwangeren kann Abort eintreten. In den leichtesten Formen, wie sie die ersten Versuche, zu rauchen, begleiten, finden sich meist nur Uebelkeit, Erbrechen und Durchfall, Herzklopfen, Muskelschwäche, Schwindel; auch in den schwereren, durch Verschlucken von Schnupftabak etc. herrschen die gastrischen Symptome noch vor, die Durchfälle können sogar blutig werden und der Tod in wenig Stunden erfolgen. In den schweren Fällen dagegen, z. B. durch Tabakklystiere oder durch Nik., sind es besonders die Konvulsionen, Delirien, der Stupor und die Lähmung, welche vorherrschen und den Tod in 10 bis 30 Minuten bewirken. Bei einem Manne, der Nik. trank, erfolgte sofortiger Kollaps und Tod nach 10 Minuten (Taylor). Auch im günstigen Falle bleiben oft Schwindel, Kopfschmerz, Zittern, grosse Schwäche wochenlang zurück. Bei Tieren treten die Erscheinungen nach Tabaksauszügen meist in wenigen Minuten, bei Anwendung von reinem Nik. dagegen beinahe unmittelbar ein und bestehen in Speichelfluss, Würgen, Erbrechen, wässerigem, mit heftiger Kolik verbundenem, oft blutigem Durchfall, Kälte der schweissbedeckten Haut, ausserordentlichem Schwächegefühl, beschwerlicher krampfhafter Atmung, Ohnmachten, Stupor ohne völligen Verlust des Bewusstseins, Zittern und in Konvulsionen mit folgender Lähmung. Der Herzschlag ist nur bei minimalen Dosen erst verlangsamt, sonst gleich beschleunigt oder arrhythmisch; die Pupille erst eng, dann weit. Bei einem 2jährigen Kinde, welches Tabakabkochung getrunken hatte und bewusstlos geworden war, fand sie Hawkes stark erweitert, aber bei eintretender Besserung (nach 1 Stunde) wieder normal.

Die **Sekt.** ergab in manchen Fällen beim Menschen intensiven Tabaksgeruch aller Organe und, wenn das Gift in den Magen gebracht worden war, mehr oder weniger hochgradige Hyperämie, selbst Extravasate, oft auch (durch den Farbstoff) Gelbfärbung der Schleimhaut desselben; der Darm ist kontrahiert und mit blutigem Schleim

bedeckt. Ausserdem findet sich meist Schlaffheit des Herzens, dunkle Farbe des Blutes, Hyperämie der Meningen. Bei den Tierversuchen erhält man, wenn man reichliche Mengen Tabaksauszug in den Magen bringt und der Tod nicht blitzartig eintritt, eine mehr oder weniger entwickelte Gastroenteritis haemorrhagica; war das Gift aber in Form einer Waschung (Räudebad) angewandt, so kann der Darm unverändert bleiben. Man findet dann höchstens Ekchymosen unter der Pleura und dem Peritoneum, Hyperämie der Lungen, des Gehirns und des Rückenmarkes. Dies ist von Wichtigkeit, weil auch bei Menschen bei äusserer Applikation Verg. vorkommt.

Ther. Bei innerlicher Anwendung des Tabaks tritt Erbrechen meist von selbst ein; falls nicht, so muss man den Magendarmkanal künstlich entleeren; bei Anwendung des Nik. kommt aber meist jedes Brech- und Abführmittel zu spät. Weiter hat man die Anwendung des Tannins oder des Jodwassers innerlich oder (bei Tabaksklystieren) als Injektion in den Mastdarm in Vorschlag gebracht, um die Resorption des Giftes zu verlangsamen. Das wichtigste ist jedenfalls die symptomatische Behandlung, die im Kollapsstadium künstliche Atmung, Excitantien, kalte Begiessungen des Kopfes, Hautreize, Liq. Ammon. caust. (als Riechmittel), schwarzen Kaffee, Kampfer etc. erfordert. Auch die Sauerstoffeinblasung kann notwendig werden. Von physiologischen Antidoten dürfte im Stadium der Reizung Atropin von Nutzen sein. Prophylaktisch ist die innerliche Benutzung von Schnupftabak (z. B. als Brechmittel), die von Tabaksaufguss als Wurmklystier und die von Tabakswaschungen sowie der Gebrauch von Nik.-Salben als Mittel gegen Hautparasiten zu verbieten. In Gärten und auf Anlagen, wo Kinder spielen, pflanze man keinen Tabak, selbst nicht die jetzt sehr beliebten wohlriechenden Varietäten. In Kinderzimmern lasse man weder Zigarren- noch Tabaksreste umherstehen, noch viel weniger aber mit Schmergel gefüllte Pfeifen. In den Schulen weise man schon die kleinen Kinder auf die Giftigkeit des Tabaks hin. Eine einzige Zigarre enthält eine selbst für Erwachsene tödliche Dose von Nik. In Eisenbahnen erstrebe man genügend zahlreiche Wagenabteile für Nichtraucher.

b) Chronische Tabakvergiftung, Nikotinismus.

Obwohl der Mensch sich an gewisse Mengen von Nik. allmählich gewöhnt, giebt es doch eine chron. Tabakvergiftung. Sie ist bei den meisten Menschen von der durch Alkohol oft schwer zu trennen, existiert aber sicher, trotzdem manche starken Raucher ein hohes Alter erreichen.

Wirk. Tierversuche an Kaninchen mit steigenden Dosen von Nik. ergaben nach Vas Sinken des Hämoglobingehaltes des Blutes bis auf 40%, Abnahme der Blutkörperchen und des Körpergewichts sowie grobe Veränderungen im Gehirn. Walicka will bei chronisch vergifteten Tieren auch in vita Störungen des Centralnervensystems wahrgenommen haben. Erkrankung von Kindern, welche chronisch mit Tabak zu hantieren hatten, sind mehrfach beobachtet. Ich selbst sah solche bei drei kleinen Kindern, welche in einem Raume lebten, wo

Tabak aufgestapelt und zu Zigarren verarbeitet wurde. In Australien wurden bei Pferden, welche längere Zeit Blätter von Nicotiana suaveolens gefressen hatten, schwere chronische Augenstörungen wahrgenommen. Beim Menschen sehen wir beim Nikotinismus lokale Reizerscheinungen, Störungen des Allgemeinbefindens, Herzstörungen und Augenstörungen sehr häufig auftreten. Jacoby tritt dafür ein, dass an der chron. Tabakvergiftung der Raucher das Kohlenoxyd wesentlich mit beteiligt ist. Auch ich möchte diese Annahme nicht ganz von der Hand weisen.

Sympt. Angina granulosa, Bräunung der Zähne, Verdauungsstörungen, chronische Rachen-, Tuben- und Kehlkopfskatarrhe, Anosmie, Schwerhörigkeit. Herzklopfen, manchmal Delirium cordis oder Asthma cardiacum, Schwindel. Miose, Gesichtsfeldsbeschränkung, Amblyopie, selbst Anfälle von Amaurose werden angeführt. Das Kauen des Tabaks soll besonders Magenleiden, das Schnupfen Blutandrang nach dem Kopf, Nasen-, Rachen-, Tubenkatarrh etc. erzeugen. Bekannt ist auch das häufige Vorkommen des Epithelialkrebses der Unterlippe bei Rauchern, wo freilich der Druck der Pfeife die Hauptursache bildet. Dass viele Raucher nicht nur herabgesetztes Geruchs- sondern auch Geschmacksvermögen besitzen, ist eine bekannte Thatsache. Von Uhthoff ist centrales Skotom für Rot und Grün, bisweilen auch für Blau, aber in geringerem Umfange als charakteristisch für Nikotinismus angegeben. Auch Nikotinpsychosen giebt es nach Kjellberg, die bei Rauchern selten, bei Schnupfern bisweilen und bei Tabakkauern häufig vorkommen. Dieselben gehen zwar bei geeigneter Behandlung vorüber; Gedächtnisschwäche bleibt aber oft danach zurück. Jacoby erwähnt als Folge des Rauchens auch neurasthenisches Irresein, Neuralgien, Neuritiden. Bychowski berichtete von einem Arbeiter, der 12 Jahre lang Nikotindämpfe einatmen musste und dann epileptisch wurde. Auch sechs andere Autoren haben je einen Fall von Nikotinepilepsie beschrieben. Walicka untersuchte mehr als 1000 Arbeiter aus 40 russischen Tabaksfabriken und fand, dass dieser Beruf hauptsächlich Erkrankungen von seiten des Nervensystems veranlasst, wie Mydriasis, Herzklopfen, Tremor, Dyspnöe, Steigerung der Reflexe, Kopfschmerzen, Schwindel, Gastralgie, Zuckungen in den Extremitäten. Aber auch Störungen von seiten der Respirationsorgane liessen sich nachweisen, wie chronische Bronchitis und Laryngitis mit nachfolgendem Lungenemphysem. Endlich sei noch bemerkt, dass manche Autoren Schwinden der Potenz und bei Frauen Abort bei Nikotinismus beobachtet haben wollen. Nach Oppenheim, Klemperer etc. führt Tabakmissbrauch zu Arteriosklerose.

Sekt. Bei den Versuchen von Vas zeigten die Kaninchen in den Ganglienzellen der Vorderhörner, der Spinalganglien und der grossen sympathischen Ganglien Abnormitäten der Chromatinverteilung und Schwellung der Zellen. Parsons und Pandi wollen auch Degeneration von Nervenfasern gesehen haben. Bei den durch Tabakblätterfutter erblindeten australischen Pferden wurde wiederholt Opticusatrophie bei der Sektion nachgewiesen. Popow und Modestow wollen bei chron. Nikotinverg. an Kaninchen pathologische Veränderungen der Ganglienschicht der Netzhaut wahrgenommen

haben. — Nach Klemperer würde bei Sekt. menschlicher Leichen auf Arteriosklerose zu achten sein. Auch wirkliche Herzfehler können gefunden werden. Pandi sah Herzverfettung.

Ther. Entfernung aus der giftigen Atmosphäre und Verbot des Rauchens ist die Hauptsache. Bei Psychosen ist Anstaltsbehandlung nötig. Bei Augenstörungen muss Lesen und Schreiben für einige Zeit untersagt werden. Auf Schulen ist das Rauchen zu verbieten und auf die Gefahren desselben für die Jugend aufmerksam zu machen. Unventilierte Kneipstuben, in welchen dichter Rauch sich ansammeln kann, sollen polizeilich geschlossen werden. In Zimmern, wo Kinder sind, darf nicht geraucht werden. Das Tabakmonopol, welches den Preis des Tabaks verzehnfacht, empfiehlt sich dringend zur Einführung auch in Deutschland. Die Versuche, entnikotinisierten Tabak oder solchen, bei welchem das Alkaloid an Gerbsäure gebunden ist, einzuführen, haben keinen Sinn. Schon eher verdient der Vorschlag von Thoms Beachtung, wonach der Tabakrauch durch Watte, welche mit glycerinhaltigem Eisenchlorid imprägniert ist, geleitet wird, da 78% des Nikotin dabei zurückgehalten werden. Nach Laqueur genügt es, nie mehr als fünf mittelgrosse Zigarren zu rauchen, um von chron. Verg. frei zu bleiben. Andere setzen freilich diese Dosis viel niedriger an. Diejenigen Antialkoholisten, welche starke Raucher sind, weise man auf das Inkonsequente ihrer Handlungsweise hin.

Nachw. Falls Tabakblätter z. B. von Kindern gegessen worden sind, gelingt es häufig, Fragmente derselben im Erbrochenen zu finden, an denen man die in Fig. 124 dargestellten charakteristischen Gliederhaare und Drüsenhaare der Epidermis nachweisen kann. Dann ist keine chemische Analyse nötig. Das Nikotin ist im Wasserstoffstrom destillierbar. Das Destillat ist eine Flüssigkeit von widerlichem Tabaksgeruch, in Aether, Chloroform löslich, mit den verschiedenen Reagentien auf Alkaloide, besonders auch mit Kaliumquecksilberjodid, Phosphormolybdänsäure, Kaliumwismutjodid, Pikrinsäure, Gerbsäure und Jodtinktur charakteristische Niederschläge gebend. Zur Abscheidung aus organischen Massen dient am besten die Ausschüttelung nach Dragendorff, wobei ammoniakalischer Petroläther beim Verdunsten das Gift in ölartigen Tröpfchen zurücklässt. Das Nikotin liess sich danach sowohl im Magen als in Speichel, Harn, Blut und in den Organen nachweisen, so z. B. bei einem langjährigen Schnupfer in Lunge und Leber. Die zweite Methode der Abscheidung besteht in der Destillation der mit Kalilauge versetzten Massen. Im Destillat gelingt der Nachweis meist schon mit der Nase. Das Destillat ist aber auch brauchbar zur Anstellung von mehreren Spezialreaktionen. So ist z. B. das salzsaure Salz beim Verdunsten seiner Lösung anfangs flüssig, erstarrt dann aber zu quadratischen, kreuz- und dolchförmigen Krystallen. Aus stark salzsaurer Lösung scheidet es sich spontan in Krystallen ab. Mischt man Nikotin und Jod, beides in ätherischer Lösung, so entsteht ein braunrotes Harz, welches langsam sich in rubinrote, im reflektierten Lichte dunkelblau schillernde lange Nadeln, die sogen. Roussinschen Krystalle verwandelt. Betreffs der Einzelheiten der Darstellung derselben und betreffs der dabei vor sich gehenden chemischen Veränderungen sei auf die erschöpfende Untersuchung von Kippenberger verwiesen. — Besonders wichtig ist die Unterscheidung des Nikotins vom Koniin. Schindelmeiser in Dorpat hat neuerdings eine Reaktion für Nikotin gefunden, die Koniin nicht giebt. Versetzt man unverharztes Nikotin mit einem Tropfen 30%igen ameisensäurefreien Formaldehyds und fügt dazu einen Tropfen konzentrierter Salpetersäure, so färbt sich die Lösung intensiv rosarot. Besser ist es, das Gemisch von Nikotin und Formaldehyd einige Stunden stehen zu lassen und erst dann die Salpetersäure zuzusetzen. Bei viel Nikotin ist die Lösung dunkelrot, bei verharztem Nikotin blutrot. Die Färbung tritt noch mit 0,0005 g des Alkaloids auf. Vorteilhaft ist es, recht wenig Formaldehyd zu nehmen; ein Eindampfen der Mischung von Nikotin und Formaldehyd darf nicht stattfinden. Ebenso gut, wenn nicht

besser, gelingt die Reaktion, wenn anstatt Formaldehyd konzentrierte Ameisensäure genommen wird. Piperidin, Trimethylamin, Pyridin, Chinolin, Pikolin und Anilin geben die Reaktion nicht; auch gelang es nicht, aus faulem Fleisch Körper zu isolieren, welche die Reaktion mit dem Nikotin teilen. — Schon seit lange bekannt ist das verschiedene Verhalten des Platinchlorids zu Nikotin und Koniin. Nicht gar zu verdünnte Lösungen des salzsauren Nikotins werden durch Platinchlorid gefällt, während selbst konzentrierte Lösungen von salzsaurem Koniin keine solche Fällung geben. — Bringt man nach Reichard zu einer Messerspitze von zerriebenem äthylschwefelsaurem Kalium einen Tropfen konz. H_2SO_4 und setzt eine Spur Nikotin zu, so entsteht erst eine gelbe, dann eine rote Färbung, während Koniin keine Färbung veranlasst. — Zur quantit. Bestimmung kann man nach Popovici das polariskopische Verhalten benutzen. — Der physiologische Versuch am Frosch ergiebt schon bei sehr kleinen Dosen ein charakteristisches Vergiftungsbild (erst Reizung, dann Lähmung und scheinbare Kurarisierung), welches man mit wirklichem Nikotin vorher studiert haben muss. Auch der Versuch am Froschherzen (zeitweiser diastolischer Stillstand) ist sehr charakteristisch.

Lit. Rich. Kissling, Handb. der Tabakkunde, des Tabakbaues und der Tabakfabrikation. Zweite Aufl. mit 96 Abb. Berlin 1905 (unentbehrlich als Nachschlagebuch in chemischer, kommerzieller, technischer etc. Hinsicht). — Tiedemann, Geschichte des Tabaks. Frankfurt 1854.

Akute Vergiftung. L. v. Praag, Virch. Arch. Bd. 8, 1855, p. 56. — Kölliker, ebenda Bd. **10**, 1858, p. 253. — K. F. Forsius, Om nicotinförgiftning. Helsingfors 1859. — Traube, Allgem. med. Centralztg. 1862. Nr. 103 u. 1863, Nr. 9; Beitr. z. Pathol. u. Phys. Bd. **1** (Berlin 1871), p. 302. — Rosenthal, Med. Cbl. 1863, p. 737. — Tscheschischin, Arch. An. u. Phys. 1866, p. 15. — O. Nasse, Beiträge zur Darmbewegung 1866, p. 50. — Uspensky, Arch. An. u. Phys. 1868, p. 522. — Krocker, Ueber die Wirk. des Nik. auf den tier. Organismus. Diss. Berlin 1868. — Truhart, Ein Beitr. zur Nik.-Wirkung. Diss. Dorpat 1869. — Falck, Virch. Arch. Bd. **49**, 1870, p. 497. — Schmiedeberg, Ber. der kgl. sächs. Ges. d. Wiss. zu Leipzig 1870, p. 130. — Basch & Oser, Wiener med. Jb. 1872. — Damian v. Schroff, Lehrb. der Pharmakologie (Wien 1873), p. 577. — Surminski, Wirk. des Nik. u. Atropins auf Gefässnerven u. Pupille. Diss. Erlangen 1877. — B. v. Anrep, Arch. An. u. Phys. 1879, Suppl. p. 167. — Harnack & H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 399. — Harnack, Lehrb. p. 667—682. — Högyes, Arch. exp. P. Bd. **14**, 1881, p. 124 (Wirk. auf die Körpertemperatur). — v. Schroeder, ebenda Bd. **19**, 1885, p. 297 (Wirk. auf Askariden). — Zeglinski, Arch. An. u. Phys. 1885, p. 1 (Pupille). — Schütz, Arch. exp. P. Bd. **21**, 1886, p. 352 (Wirk. auf Magenbewegung). — Szczerbak, Wratsch 1887 (Wirk. auf das Gehirn u. Rückenmark). — Greenwood, Journ. of Physiol. **11**, Suppl. p. 572; biol. Cbl. **11**, 1891, p. 534. — Wertheimer & Colas, Virch. Jbt. 1891, I, p. 434. — Kjellberg, Om nicotinförgiftning. Stockholm 1891. — Langley & Anderson, Journ. of Physiol. **13**, 1892, p. 560. — Limbourg, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 109 (Wirk. auf die Pupille). — Pickering, Journ. of Physiol. **14**, 1893 (Wirk. auf das Herz des Embryo). — Schwarzmann & Gold, Pharm. Ztschr. f. Russland 1893, Nr. 12, p. 181. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 108 (Pupille). — Bandler, ebenda Bd. **34**, 1894, p. 398 (Wirk. auf das Daphnienherz). — V. Harley, Journ. of Physiol. 1894 (Wirk. auf die Muskelkraft). — Parenty & Grasset, Compt. rend. **119**, 1895, p. 1273. — A. Lesser. Vj. f. ger. Med. Bd. **16**, 1898, p. 135 (letale Verg. mit chem. Unters.). — Pick, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 433 (Wirk. auf die Gefässe direkt). — Winterberg, ebenda Bd. **43**, 1900, p. 400 (Wirk. auf die Atmung). — Esslemont, ebenda Bd. **46**, 1901, p. 202 (Wirk. auf den Herzvagus). — John Hawkes, Lancet 1901, 26 oct. (Verg. eines Kindes). — Friedenthal, D. m. W. 1902, Ver.-Beil. p. 34 (Wirk. aufs Herz). — R. Magnus, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 114 (Wirk. auf Sipunculus). — Schwenkenbecher, Arch. An. u. Phys. 1904, p. 121 (Resorption von der Haut aus). — Velich, Schm. Jb. Bd. **284**, 1904, p. 177 (Wirk. auf die Gefässe). — Kose, ebenda (Wirk. auf den Accelerans). — R. Magnus, Pflüg. Arch. Bd. **108**, 1905 (Wirk. auf den Darm). — K. Kress, ebenda Bd. **109**, 1905 (über dasselbe). — A. Laqueur, Leyden-Festschrift Bd. **2** (Rauchvergiftungen ohne Nik.). — L. Ascher, Der Einfluss des Rauches auf die Atmungsorgane. Stuttgart 1905 (ohne Nik.).

Chronische Vergiftung. Dornblüth, Die chron. Tabakverg. Samm-

lung klin. Vorträge 1877, Nr. 122. — Favarger, W. m. W. 1887, Nr. 11—14 (Entstehung von Sklerose der Koronararterien, von Hypertrophie des linken Ventrikels u. von Myokarditis bei Rauchern). — Gilbert & Letulle, Brit. med. Journ. 1889, II, p. 1125 (Hemiplegie durch Tabak). — M. K. Walicka, Wratsch 1887, Nr. 18. — Kjellberg, Internat. med. Kongress zu Berlin 1890. — K. Pandi, Pester med.-chir. Presse 1893, Nr. 33. — Vas, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 144. — Jankau, Der Tabak u. seine Einwirkung auf den menschlichen Organismus. München 1894. — G. W. Jacoby, Die chron. Tabakintoxikation, spez. in ätiologischer u. neurologischer Hinsicht. Berliner Klinik 1898, Heft 126. — Husemann, Tabaksamaurose. D. m. W. 1899. — Z. Bychowski, Neurol. Cbl. 1900, p. 933. — Laqueur, Kl. ther. W. 1899, Nr. 23; Med. Centr.-Ztg. 31. Jan. 1900 (Tabaksamblyopie). — M. Breitung, D. Med.-Ztg. 1900, Nr. 26, p. 301. — Uhthoff, Graefe-Saemisch, Lief. 32—34 (Leipzig 1901), p. 25 (mit erschöpfender Lit. über Sehstörungen). — Parsons, Inn. Cbl. 1901, p. 894. — Chr. P. Brodersen, Zur Kenntnis der chron. Tabakverg. u. der Lävulosurie. Diss. Kiel 1903. — Lohde, Ueber chron. Tabakverg. Diss. Leipzig 1902. — Jos. Esser, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 190. — Klemperer, Ther. d. Gegenw. 1905, Nov., p. 481. — Külbs, D. Arch. f. kl. M. Bd. **84**, 1905, p. 528 (Tabak macht Angiospasmen). — Lauder Brunton, Practitioner July 1905, p. 54 (Wirk. auf Herz u. Gefässe). — Norman Dalton, ebenda p. 57 (auf Magendarmkanal). — James Taylor, ebenda p. 59 (auf das Nervensystem). — W. G. Spencer, ebenda p. 62 (auf Mund u. Zunge, mit Abb.). — Lamb. Lack, ebenda p. 64 (auf die Luftwege). — Will. Lyle, ebenda p. 68 (auf die Augen).

Therapie. Kissling, Chem.-Ztg. 1901, p. 1112. — Thoms, ebenda 1904, Nr. 1. — Paschkis, W. m. Presse 1904, Nr. 4. — Knepper, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1906, Nr. 1.

Nachweis. Popovici, Z. f. physiol. Ch. Bd. **13**, 1889, p. 445. — Vas, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 141. — Schindelmeiser, Pharm. Centralhalle 1899, p. 703. — H. Thoms, Ap.-Ztg. 1900, Nr. 19, p. 157. — Habermann, Z. f. physiol. Ch. Bd. **33**, 1901, p. 101 u. Bd. **40**, 1904, p. 148. — Kippenberger, Z. f. anal. Chem. Jg. **42**, 1903, p. 232. — A. Gawalowski, Z. des österr. Ap.-Vereins 1902, Nr. 37. — S. Fränkel & A. Wogrinz, Wiener Mh. f. Chem. 1902, Nr. 3. — Pontag, Chem. Cbl. 1903, II, p. 730; Z. f. Unters. d. Nahr.- u. Genussm. 1903, p. 673. — Pictet & Rotschy, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 1225 (Synthese). — Hudson, Z. f. physikal. Ch. Bd. **47**, 1904, p. 113 (Löslichkeit in Wasser). — Behrens, Z. f. anal. Ch. Bd. **43**, 1904, p. 348 (mikrochem. Nachw.). — L. G. Droit, De la nicotine et de ses composés aldehydiques. Paris 1905. — K. Boening, Chem.-Ztg. 1905, p. 183 (Arsen im Tabak). — C. Reichard, Pharm. Centralhalle 1905, p. 385. — Kissling, siehe oben. — Meszlényi, Chem. Cbl. 1905, I, Nr. 12 (quant. Best.). — Jul. Tóth, Chem.-Ztg. 1906, Nr. 7, p. 57 (organ. Säuren des Tabaks).

Anhang. 1. Das natürliche Nikotin und das künstlich dargestellte Linksnikotin sind identisch und wirken gleichartig. Dagegen ist die Wirkung des **Rechtsnikotins** qualitativ und quantitativ verschieden von der des Linksnikotins. Mayor fand, dass die rechtsdrehende Base unter die Haut gespritzt keine Krämpfe bei Kaninchen und Meerschweinchen hervorruft, während das natürliche und künstliche Nikotin dies schon bei nicht letalen Dosen thun. Weiter fehlt bei dem Rechtsnikotin der Schmerz bei der Einspritzung, während gewöhnliches Nikotin (auch als neutralisiertes Salz) Schmerzen verursacht. Endlich ist die Rechtsbase höchstens halb so giftig als das Pflanzennikotin. — Von den Nebenalkaloiden, welche in der Tabakpflanze präformiert sind, nennen Pictet & Rotschy **Nikotein** $C_{10}H_{12}N_2$, **Nikotimin** $C_{10}H_{14}N_2$ und **Nikotellin** $C_{10}H_8N_2$. Auf je 1 kg Nikotin enthalten die Laugen 20 g Nikotein, 5 g Nikotimin und 1 g Nikotellin. Das Nikotein, welches einen angenehmen Petersiliengeruch hat, fand Veyrassat für Tiere noch giftiger als das Nikotin.

Lit. Pictet & Rotschy, Chem. Ber. Jg. **34**, 1901, p. 696 (Veyrassat). — Dieselben, ebenda Jg. **37**, 1904, p. 1234 (A. Mayor).

2. Die in Australien einheimische Duboisia Hopwoodii F. v. Müller (Solanaceae) liefert das seit alten Zeiten dort hochgeschätzte Kaumittel Pituri, welches die Eingeborenen immer in einem besonderen Pituribeutel bei sich führen und welches wie ein Gemisch von Kautabak und Kokablättern wirken soll. Man vermutet, dass das darin enthaltene Alkaloid **Piturin** mit Nikotin verwandt oder identisch ist. Langley & Dickinson fanden wenigstens die Wirkung mit der des Nikotins identisch.

Lit. Maiden, Pharm. Journ. and Trans. 1888, p. 946. — Langley & Dickinson, Journ. of Physiol. **11**, 1890, p. 265.

3. Die Folia Jaborandi von Pilocarpus Jaborandi Holm. aus Nordbrasilien (Rutaceae) enthalten 0,67% Alkaloide. Die Blätter von Pilocarpus pennatifolius Lem. enthalten von denselben Alkaloiden nur 0,18%. Von diesen sind **Pilocarpin** und **Isopilocarpin** $C_{11}H_{16}N_2O_2$ die weitaus wichtigsten. Daneben ist ein qualitativ ebenso, quantitativ aber viel schwächer wirkendes, um ein CH_2 ärmeres, das **Pilocarpidin** $C_{10}H_{14}N_2O_2$ vorhanden. Zwei weitere in den Blättern unter Umständen sich findende oder vielleicht, richtiger ausgedrückt, bei ungeeigneter Verarbeitung der Blätter auf Alkaloide erst entstehende Alkaloide, Jaborin und Jaboridin, wirken atropinartig und wurden deshalb schon S. 1057 kurz erwähnt. Hier interessieren sie uns nicht. Die Wirkungen des Pilocarpin und Pilocarpidin sind denen des Nikotin analog, nur überwiegen beim Nikotin die centralen Wirkungen, bei unseren beiden Alkaloiden aber die peripheren. Man benutzt daher Pilocarpin arzneilich, um Speichelfluss, Schweiss, Darmsekretion, Schleimabsonderung der Luftwege etc. hervorzurufen. Sobald die reizende Wirkung auf den Herzvagus beängstigend wird, spritzt man schon vorher bereit gehaltenes Atropin ein, wodurch sämtliche Wirkungen in Wegfall kommen. So hochinteressant das Mittel auch theoretisch ist, so hat es doch für die praktische Toxikologie nur wenig Bedeutung. Dasselbe gilt von den beiden Nebenalkaloiden, welche nach Jowett immer in den Jaborandiblättern enthalten sind, d. h. vom Isopilocarpin und vom Pilocarpidin. Der Wirkung nach steht nach Marshall das Isopilocarpin zwischen Pilocarpin und Pilocarpidin. In allen drei Alkaloiden stecken zwei Kerne, der einer eigenartigen, vom Pyridin sich ableitenden Säure und der Glyoxalinkern. Ersterer soll nach Marshall nur haptophor wirken. Da das Glyoxalin an sich keine pilocarpinähnlichen Wirkungen besitzt, muss also erst durch die Vereinigung der beiden Kerne die spezifische Wirkung zu stande kommen.

Sympt. Speichelfluss, Schweisssekretion, Thränenfluss, starke Sekretion der Nase, Nausea, Erbrechen, Durchfall, Pupillenverengerung, Akkommodationskrampf, Flimmern, Undeutlichsehen, Linsentrübung (nach Landesberg), Herzklopfen, Pulsverlangsamung und Arrhythmie, heftiges Stechen in der Harnröhre, Tenesmus vesicalis, Anfälle von Gähnen, Kopfschmerz, Schwindel, Abort, Trachealrasseln, Lungenödem. Bei mehrmaliger Anwendung hat man schmerzhafte Anschwellung der Submaxillardrüse und Entzündungen der Schweissdrüsen wahrgenommen. Bei geschwächten Individuen (Diphtheritis, Pleuritis, Eklampsie) ist das Mittel besonders gefährlich, da hier leichter Lungenödem erfolgt. —

Das Jaborandiblätteröl wirkt nach meinem Schüler Raphael diuretisch.

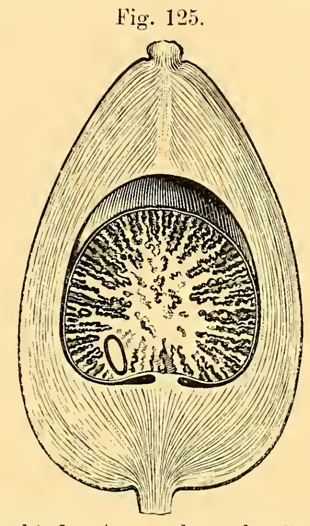
Nachw. Zur Abscheidung des Pilocarpins, Isopilocarpins und Pilocarpidins vom sogen. Jaborin verwendet man nach Petit & Palonowski die Eigenschaft der erstgenannten drei Alkaloide, mit fixen Basen chemische Verbindungen einzugehen, welche in Aether und in Chloroform unlöslich sind, während das Jaborin darin löslich ist. Nach der Entfernung des Jaborins regeneriert man die drei Alkaloide durch Ansäuern mit ClH und krystallisiert die entstandenen Salze um. Will man die Basen ausschütteln, so macht man die wässerige Lösung der Salze vorher vorsichtig mit Natriumbikarbonat alkalisch. Beim Stehen zersetzen sich die wässerigen Lösungen unserer drei Alkaloide leicht. — Mit Benzol, sehr wenig Kaliumdichromat und saurem Wasserstoffsuperoxyd gemischt, bedingt Pilocarpin eine violette Färbung des Benzols (Wangerin). Mit Formalinschwefelsäure erwärmt, färbt es sich gelb, braun, dann blutrot (Barral). Mandelins Reagens wird langsam gebläut; Wasserzusatz zerstört diese Färbung nicht (Barral).

Lit. M. Stumpf, Unters. über die Wirk. der Fol. Jaborandi. Diss. München 1876. — Kahler & Soyka, Arch. exp. P. Bd. **7**, 1876, p. 435. — Scotti, B. kl. W. 1877. — Luchsinger, Pflüg. Arch. Bd. **15**, 1877, p. 482. — Marmé, Gel. Nachrichten der Göttinger Ges. d. Wissensch. Jg. 1878, p. 102. — L. Lewin, Charité-Ann. 1878, p. 559 (Lit.). — Nawrocki, Med. Cbl. 1878, p. 97. — Albertoni, Arch. exp. P. Bd. **11**, 1880, p. 415. — Harnack & H. Meyer, ebenda Bd. **12**, 1880, p. 366 (mit erschöpfender Lit.). — Dieselben, Ann. der Chem. Bd. **204**, 1880, p. 671. — Vulpian, Journ. de Pharm. et de Chim. 1880. — Derselbe, Leçons sur l'action phys. des substances toxiques et médic. I, Paris 1881. — M. J. Rossbach, Ueber Schleimbildung und die Behandlung der Schleimhauterkrankungen in den Luftwegen. Festschrift, Jena 1882. — Gomez de la Mata, Étude thér. des medicaments modernes. Paris 1884 (enthält 70 Seiten allein über Jaborandi). — Langley, Journ. of Physiol. **6**, 1885, p. 77 (auch noch 6 Wochen nach der Chordadurchschneidung macht Pil. Salivation). — J. Schlegel, Arch. exp. P. Bd. **20**, 1886, p. 271 (Wirk. auf den intraokul. Druck). — Siehe ebenda Bd. **21**, p. 353 (Magenbewegung), Bd. **22**, p. 422 (Antagonismus), Bd. **30**, p. 159 (O_2 der Schwimmblase wird vermehrt), Bd. **30**, p. 109 u. Bd. **32**, p. 109 (Pupille), Bd. **33**, p. 161 (Lymphe), Bd. **33**, p. 269 (Pankreas), Bd. **38**, p. 113 (Lymphe u. Blut), Bd. **48**, p. 425 (Harnbildung), Bd. **50**, p. 115 (Wirk. auf Sipunculus). — F. Coppola, Arch. ital. de biol. **11**, 1889, p. 269. — Fuhrmann, W. m. W. 1890, Nr. 34. — H. Maillart & H. Andeoud, Rev. de la Suisse rom. 20 sept. 1891 (Genesung nach 0,25 g Piloc.). — Raphael, Dorp. Arb. **10**, 1894, p. 120. — Mironow, Virch. Jbt. 1895, I, p. 182 (Wirk. auf Milchdrüsennerven). — v. Vogl, in Eulenb. Realenc. Bd. **11**, 1896, p. 393. — Lilienfeld, Pharm. Ztg. 1901, Nr. 61, p. 608 (Isopilocarpin u. Isopilocarpidin sollen mydriatisch wirken). — Jos. Hamm, Beitr. z. Kenntnis der Pilocarpinwirkung. Diss. Greifswald 1901 (0,04 g machen Kollaps; Selbstversuche). — C. Fischer, Ueber dasselbe. Diss. Greifswald 1901 (bei Tauben tritt Tetanus ein). — Dixon & Brodie, Journ. of Physiol. **29**, 1903, p. 97 (Wirk. auf die Bronchien). — C. R. Marshall, ebenda **31**, 1904, p. 120. — Popielski, Przeglad lekarski 1904, Nr. 7 (Pil. vermehrt die Absonderung von Speichel, Thränen, Harn, Darmschleim, Magenschleim, aber nicht von Magensaft und Pankreassaft). — Henderson & O. Loewi, Arch. exp. P. Bd. **53**, 1905, p. 62 (Wirk. auf die Speicheldrüsennerven). — G. Weigel, Pharm. Centralhalle 1905, p. 146 (Guadeloupe-Jaborandi). — R. Magnus, Pflüg. Arch. Bd. **108**, 1905 (Wirk. auf den isolierten Darm). — K. Kress, ebenda Bd. **109**, 1905 (über dasselbe).

Chemisches. Hardy & Calmels, Compt. rend. **105**, 1887, p. 68 (Umwandlung von Pilocarpidin in Pilocarpin). — Pinner & Kohlhammer, Chem. Ber. Jg. **33**, 1901, p. 1424 (Widerlegung des vorigen). — Wangerin, Pharm. Ztg. **47**, p. 599 u. 1902, p. 739. — Hans Helch, Pharm. Post 1902, p. 499. — Van der Moer, Ber. d. pharm. Ges. Jg. **5**, 1895, p. 257 (Verwandtschaft von Cytisin u. Pilocarpin). — H. A. D. Jowett, Pharm. Journ. 1899, 29 july; Brit. med. Journ. 1900, 13 oct.; Transact. of the Chem. Soc. **77**, 1900, p. 473 u. 851; **79**, 1901, p. 580 u. 1331; **83**, 1903, p. 438, 1905, p. 796. — Pinner & Schwarz, Chem. Ber. Jg. **35**, 1902, p. 2441. — Pinner, ebenda Jg. **38**, 1905, p. 1570. — E. Barral, Journ. de Pharm. et de Chim. 1904, Nr. 4, p. 188.

4. **Arecaalkaloide.** In der in Fig. 125 u. 126 dargestellten Betelnuss, der Frucht der Areca- oder Pinangpalme, Areca Catechu L. (Palmae), sollte nach Bombelon nur ein Alkaloid, Arecan genannt, enthalten sein. Jahns dagegen hat aus der Nuss mehrere Basen isoliert, nämlich **Guvacin** $C_6H_9NO_2$, **Arecain** $C_7H_{11}NO_2$, **Arecaidin** $C_7H_{11}NO_2$ und **Arecolin** $C_8H_{13}NO_2$, von denen allerdings nur das letzte als Gift zu bezeichnen ist und die Wirkung der Droge bedingt. Ueber Cholin,

Fig. 125.



Frucht der Arecapalme; der Same ist quer durchschnitten.

Fig. 126.



Same der Arecapalme von aussen.

welches auch vorhanden ist, wird später geredet werden. Das **Arecolin**, welches jetzt offizinell ist und uns daher besonders interessiert, bildet ein farbloses Oel. Es lässt sich mit Aether aus der mit Salzen gesättigten Lösung ausschütteln. Die Ausbeute daran beträgt 0,07—0,1%. Es gelang Jahns, das Arecolin als Methylester des Arecaidins zu erweisen und die Struktur des letzteren als Tetrahydromethylnikotinsäure darzuthun. H. Meyer (Prag) stellte endgültig die folgenden Strukturformeln fest:

CH
HC / \\ C.COOH
HC \\ / CH
N

β-Pyridinkarbonsäure oder Nikotinsäure. Vergl. S. 1062.

CH
CH_2 / \\ C.COOH
CH_2 \ / CH_2
N
CH_3

Arecaidin oder Tetrahydromethylnikotinsäure.

CH
CH_2 / \\ C.COO.CH_3
CH_2 \ / CH_2
N
CH_3

Arecolin oder Arecaidinmethylester.

So ist es möglich geworden, synthetisches Arecolin darzustellen. Die Salze sind leicht lösliche krystallinische Massen. Sie geben mit Kaliumwismutjodid (ohne Ueberschuss) versetzt einen krystallinischen granatroten Niederschlag. Auch die Fällung mit Kaliumquecksilberjodid wird

nach mehreren Tagen krystallinisch. Platinchlorid, Quecksilberchlorid und Gerbsäure geben auffallenderweise keinen Niederschlag. Im Gegensatz zu den Nebenalkaloiden ist das Arecolin stark wirksam. Die Wirkung, welche ich mit meinen Schülern Leepin und Michelson studierte, ist der des Pilocarpins ausserordentlich ähnlich, nur die Pupillenwirkung ist noch stärker und steht dadurch der des Muskarin sehr nahe (am Katzenauge verschwindet das Sehloch fast völlig). Mit dem Pelletierin hat es eine wurmwidrige Wirkung gemeinsam. Um ein kleines Kaninchen zu töten, braucht man 10 mg; kleine Hunde überstehen 50—75 mg. Nach fast letalen Dosen kommt es bei direkter Injektion ins Blut von Hunden zu heftigen Krampfanfällen, auf welche centrale Lähmung folgt. Beim Frosche sind die Krämpfe Reflexkrämpfe. Das Blut der mit nicht letalen Dosen vergifteten Säugetiere wird infolge der enormen Steigerung der Absonderung aller Drüsen erheblich eingedickt (Leepin). Das Alkaloid wird zum Teil unverändert durch Sekrete und Exkrete ausgeschieden. Bei der Sektion kann die Lunge ödematös und die Darmschleimhaut ekchymosiert gefunden werden. — Das deutsche Arzneibuch hat für das Arecolinum hydrobromicum keine Maximaldose vorgesehen, was sehr zu bedauern ist. Sie hätte mindestens ebenso klein wie die des Pilocarpins angesetzt werden müssen. — Das **Trigonellin** des Hartheus, Trigonella foenum graecum L. (Papilionaceae), ist das Methylbetain der Nikotinsäure. Giftwirkungen besitzt es nicht.

Lit. E. Jahns, Chem. Ber. Jg. **21**, 1888, p. 3404; Jg. **23**, 1890, p. 2972; Jg. **24**, 1891, p. 2615. — Marmé, Nachr. d. kgl. Ges. der Wissenschaften zu Göttingen 1889, Nr. 7, p. 125. — L. Lewin, Ueber Areca Catechu, Chavica Betle und das Betelkauen. Mit zwei lithogr. Tafeln. Stuttgart 1889, 102 pp. (kulturhistorisch sehr interessant). Vergl. meine Besprechung in Chem.-Ztg. 1889, Nr. 40, p. 649. — R. Leepin, Quant. Hämoglobinbestimmungen nach Fleischl an Tieren unter der Einwirkung pharmakologischer Agentien. Diss. Dorpat 1891. — J. W. Plesch, Beitr. zur Kenntnis des Arecolin. Diss. Kiel 1895. — K. Archangelski, Materialien zur Pharmakologie des Arecolinbromids. Diss. Tomsk 1899 (russisch). — H. Meyer, Wiener Mh. f. Chem. 1902, Nr. 1.

5. Als **Nigellin** bezeichnet Pellacani ein pilocarpinartig wirkendes Alkaloid, welches er aus dem Schwarzkümmel, Nigella sativa L., dargestellt haben will. Obwohl Schmiedeberg noch 1902 für die Richtigkeit dieser Angabe eintritt, ist sie dennoch irrig; denn der Schwarzkümmel enthält nur das von Greenish in Dorpat entdeckte und von mir und meinem Schüler v. Schulz untersuchte saure Saponin, welches Melanthin heisst. Die Angaben von Pellacani beziehen sich vielmehr auf Nigella damascena L., in dessen Samen das genannte Alkaloid leicht nachweisbar ist, und aus dem es Schneider als **Damescenin** dargestellt hat. Pellacani fand bei der Verarbeitung der Droge auch Spuren eines umgekehrt wirkenden Alkaloides, also eines Nigella-Jaborins, welches er Connigellin nannte.

Lit. Greenish, Sitz.-Ber. der Dorpater Naturforscherges. Jg. 1879; Pharm. Journ. 1880. — W. v. Schulz, Pharm. Ztschr. f. Russland 1894, p. 801. — Pellacani, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 440. — Greenish, Pharm. Journ. and Trans. 1884, p. 863. — R. Kobert, Beitr. z. Kenntnis der Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904.

6. Unter **Pyridinbasen** versteht man die sämtlichen Glieder einer homologen Reihe von der Formel $C^nH^{2n-5}N$, welche sich bei der trockenen Destillation vieler organischen stickstoffhaltigen Substanzen

bilden und auch in den Zersetzungsprodukten des Pilocarpins und Nikotins sowie im Tabaksrauch enthalten sind, dessen Wirkung sie mit bedingen. Von den höheren Gliedern existieren viele Isomere, von denen einzelne bei der Leichenfäulnis gefunden worden sind und dadurch der ganzen Reihe ein besonderes Interesse verliehen haben. Nach Harnack & H. Meyer gehören sie pharmakologisch zum grössten Teil der Nikotingruppe an und veranlassen bei Fröschen erst starke centrale Reizung sowohl des verlängerten Markes als des Rückenmarks mit tetanusartigen Krampfanfällen, darauf periphere Reizung der intramuskulären motorischen Nervenendigungen und endlich kurareartige motorische Lähmung. Der Tod erfolgt bei Warmblütern durch Respirationslähmung. Je höher das Glied in der Reihe steht, desto stärker soll es wirken. Das unterste ist das **Pyridin** C_5H_5N, welches jetzt therapeutisch bei Asthma benutzt wird, da es die Herz- und Lungenenden des Vagus scheinbar ohne vorhergehende Reizung frühzeitig lähmt. Mehrfach atmeten Menschen Dosen von 3—5 g, auf einen Teller gegossen, wegen Asthma ein. Im engen Schlafzimmer trat dabei Müdigkeit, Schlafbedürfnis, Schwindel, ganz vereinzelt auch Erbrechen, schwerer Kopfschmerz und Ohnmachtanwandlung auf. Pyridin findet sich im Knochenteer und im Dippelschen Tieröl. Im denaturierten Spiritus sind Pyridinbasen neben Methylalkohol enthalten. Die nach der Einatmung dieses Gemisches eintretenden Störungen müssen also mit auf den letzteren, den wir schon mehrfach besprochen haben, bezogen werden. Ueber merkwürdige Blutveränderungen sei auf Heinz verwiesen. Ein gesunder Arbeiter, welcher eine halbe Tasse Pyridinbasen trank, starb einem Berichte von Helme zufolge binnen 43 Minuten unter furibunden Delirien, denen Kollaps folgte. Die Sektion wies Entzündung des Magendarmkanales und der Luftwege auf. Nach His und nach Cohn geht das Pyridin im Organismus unter Methylierung in Methylpyridylammonium über. Das Methylpyridin s. **Pikolin** C_6H_7N ist besonders im Tabaksrauch gefunden worden. Das dritte Glied, das Dimethylpyridin s. **Lutidin** C_7H_9N ist pharmakologisch ohne Interesse. Die jetzt folgenden Glieder bilden sich bei der Fäulnis; so fand de Coninck unter den Produkten der Seepolypenfäulnis ein **Collidin** $C_8H_{11}N$; das von Nencki bei der Gelatinefäulnis gefundene Phenyläthylamin ist damit isomer. Gautier & Étard fanden bei der Fleischfäulnis ein **Parvolin** $C_9H_{13}N$, Guareschi & Mosso bei der Fäulnis verschiedener tierischer Substanzen eine Base $C_{10}H_{13}N$ und de Coninck ein **Coridin** $C_{10}H_{15}N$. Von Bacterium Allii wird ein **Hydrocoridin** $C_{10}H_{17}N$ nach Griffiths auf Agar-Agar produziert. Ein **synthetisches Collidin** fanden Harnack & Meyer ganz anders wirkend als das gewöhnliche natürliche.

Lit. Vohl & Eulenberg, Vj. f. ger. Med. Bd. **14**, Heft 2; B. kl. W. 1871, p. 395. — M'Kendrick & Dewar, Chem. Ber. 1869, p. 398. — Baeyer & Ador, Ann. d. Chem Bd. **155**, p. 294. — Krämer, Chem. Ber. 1870, p. 262. — Richard, Bullet. de la soc. chim. Tome **32**, 1879, p. 486. — Harnack & H. Meyer, Arch. exp. P Bd. **12**, 1880, p. 394. — N. His, ibid. Bd. **22**, 1887, p. 253. — Nencki, Ueber die Zersetzung der Gelatine und des Eiweisses bei der Fäulnis mit Pankreas. Valentinfestschrift. Bern 1876. — Gautier & Étard, Schm. Jb. Bd. **195**, 1882, p. 10 und Bd **196**, 1882, p. 7 (siehe hier auch über Nencki). — Guareschi & Mosso, Les Ptomaines. Turin 1883. — B. Griffiths, Compt. rend. **110**, 1890, Nr. 8. — Lublinski, Deutsche Medizinal-Ztg. 1885, p. 985. — G. Sée, Bullet. gén. de Thérap. 1885, 30 juin. — R. Heinz, Virch. Arch. Bd. **122**,

1890, p. 116. — Helme, Brit. med. Journ. 1893, 14 oct. — Cohn, Z. f. physiol. Ch. Bd. 18, 1894, p. 119. — Brunton & Tunicliffe, Journ. of Physiol. **17**, 1894, p. 292.

7. Das **Hexahydropyridin** wird als **Piperidin** bezeichnet. Seit es als naher Verwandter des gleich zu besprechenden Koniins erkannt und gegen Gicht und Lungentuberkulose therapeutisch verwertet wird, kann es in einem Lehrbuche der Toxikologie nicht mehr übergangen werden. Es wurde daher auch S. 541 bereits als Spaltungsprodukt des Piperins mit erwähnt. Die alte Angabe von Kronecker & Fliess, dass es bei Fröschen die peripheren Enden der sensiblen Nerven lähme, ist in ihrer Allgemeinheit unrichtig. Kleine Dosen des salzsauren Salzes machen nach Thielemann umgekehrt Hyperästhesie, nach Jacobj auch centrale Reizung, grössere allgemeine Lähmung des Frosches, und zwar schneller sensible als motorische, beides aber mehr central als peripher. Weiter fanden Gürber, Heinz, van Ackeren, Thielemann und andere ähnlich wie beim Pyridin eigenartige Veränderungen der roten Blutkörperchen des Frosches, die sehr rasch auftreten. An Ratten machen 5 mg nur Müdigkeit, 50 mg aber Schwanken, Schläfrigkeit, Zittern, Zucken, Zusammenfahren und Tod durch Atemlähmung. Jacobj rechnet das Piperidin geradezu zu den Krampfgiften und stellt es in die Gruppe des Pikrotoxins und Kampfers. Während einige den Blutdruck danach unbeeinflusst fanden, sahen andere, wie z. B. Pick, Velich, Tunnicliffe, selbst nach Lähmung des Centralnervensystems durch Chloralhydrat, ja nach Ausbohren des Rückenmarks ganz analog wie bei Einspritzung von Adrenalin so auch bei Einspritzung von Piperidin den Blutdruck stark ansteigen. Bei Versuchen über den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung prüften R. & G. Wolffenstein drei Gruppen von Piperidinderivaten, nämlich am Kohlenstoff alkylierte, am Stickstoff alkylierte und am Stickstoff acylierte. Die Stoffe der ersten beiden Gruppen verhielten sich gleichartig. Die Wirkungen bestanden bei Fröschen in centraler und in peripherer kurareartiger Lähmung; bei Warmblütern tritt Tod durch centrale Lähmung ein. Bei den Acylderivaten dagegen treten vornehmlich Krämpfe ein, die sich z. B. beim Formylderivat bis zum Tetanus steigern können. Zahlreiche synthetisch hergestellte Basen der Piperidinreihe prüfte Hildebrandt; wegen der vielen dabei gewonnenen Ergebnisse muss auf das Original verwiesen werden. Wie das Pyridin im Organismus zur Methylpyridylammoniumbase wird, so paaren sich nach Hildebrandt diejenigen Kondensationsprodukte, welche aus Piperidin und Phenolen mittels Formaldehyd gewonnen werden können und noch eine Ortho- oder Parastelle am Benzolring disponibel haben, im Organismus ebenfalls mit Methyl.

Lit. Kronecker, Chem. Ber. Jg. **14**, 1881, p. 712. — Fliess, Arch. An. u. Phys. Jg. 1882, p. 111. — Gürber, ebenda 1890, p. 401. — Die Dissertationen von Goldschmitt (Würzburg 1884), von Ackeren (Würzburg 1894) und Thielemann (Marburg 1896) sind schon S. 542 citiert worden. — R. Heinz, Virch. Arch. Bd. **122**, 1891, H. 1. — Friedel Pick, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 434. — H. Hildebrandt, ebenda Bd. **44**, 1900, p. 278; Arch. internat. de Pharmacod. 8, 1901, p. 499. — R. & G. Wolffenstein, Chem. Ber. Jg. **34**, 1901, p. 2408. — C. Jacobj, Chem. Cbl. 1903, I, p. 1092. — H. Hildebrandt, Pharm. Studien über synthetisch hergestellte Basen aus der Piperidinreihe. Habil.-Schrift. Halle-S. 1904. — Frank P. Underhill, Journ. of biol. Chem. **1**, 1905, p. 113 (bei lokaler Applikation von Piperidin oder Nikotin auf das Pankreas tritt Zucker im Harn auf).

20. Koniin.

Botanisches und **Chemisches.** Conium maculatum L., der echte oder gefleckte Schierling, welcher weder mit dem später zu besprechenden ebenfalls sehr giftigen Wasserschierling noch mit dem weniger giftigen Gartenschierling verwechselt werden darf, ist eine an Zäunen und in Hecken häufige zweijährige Pflanze, welche bis 2 m hoch wird und unangenehm nach Mäuseharn riecht, namentlich wenn man das Kraut zwischen den Fingern zerreibt. Sie ist in Fig. 127 dargestellt. Die Wurzel, welche beim Wasserschierling sehr charakteristisch gestaltet und besonders giftig ist, ist bei Conium von geringerer Giftigkeit und wenig auffallend gestaltet. Der ganz runde Stengel ist bis hoch hinauf hohl. Ebenso sind die Blattachsen bis in die Fiederblättchenstiele hinein hohl. Der Stengel ist nach unten zu rot gefleckt (daher der Name). Die Früchtchen sind eiförmig, haben zehn hervorragende, wellig gekerbte Rippen und von vielen oberflächlichen Längsstreifen durchzogene Thälchen; sie sind ferner von dem Rest der Griffel gekrönt. Offizinell ist leider noch heute Herba Conii, obwohl das Mittel längst veraltet ist. Die Droge enthält nach alten und neueren Untersuchungen in den grünen Früchten bis 0,9% Alkaloide (als salzsaure Salze bestimmt), in den Blüten und Blütenteilen bis 0,2%, in den Blättern bis 0,18%, in den Stengeln und Stielen bis 0,06% und in den Wurzeln nicht über 0,05% derselben. Im Frühjahr ist die Wurzel sogar ganz alkaloidfrei. Zur Zeit der völligen Fruchtreife geht der Gehalt der ganzen Pflanze ebenfalls wieder rasch zurück. Sowohl im Kraute als in den Samen befindet sich nach H. Haensel neben den Alkaloiden auch ätherisches Oel, aber freilich sehr wenig, nämlich 0,077% im Kraute und 0,018% in den Samen. — Das Alkaloidgemisch des Schierlings besteht aus **Rechtskoniin** $C_8H_{17}N$, **Methylkoniin** $C_9H_{19}N$, **Konhydrin** $C_8H_{17}NO$, **Pseudokonhydrin** $C_8H_{17}NO$ und **γ-Konicein** $C_8H_{15}N$. Das letztgenannte Alkaloid, welches von Wolffenstein erst 1895 entdeckt worden ist, soll 18mal giftiger als das Koniin sein. Die übrigen Nebenalkaloide sind weniger giftig als Koniin. Das Koniin wurde von Ladenburg als **Rechts-α-Propylpiperidin** erkannt und konnte von ihm auch synthetisch dargestellt werden. Nach de Sanctis findet sich im Holunder, d. h. in Stengeln und Blättern von Sambucus nigra (Caprifoliaceae) ein mit Koniin isomeres oder sogar identisches Alkaloid. (Zwei andere im Holunder enthaltene Gifte wurden S. 568 u. 839 bereits besprochen.) Während des Druckes dieser Zeilen kommt soeben die Nachricht, dass

Fig. 127.



Conium maculatum (nach Baillon).

Power & Tutin auch in Aethusa Cynapium Koniin nachweisen konnten. Das reine Koniin bildet eine farblose ölige Flüssigkeit, deren Mäuseharngeruch besonders beim Verdünnen hervortritt. Wie Nikotin wird es beim Aufbewahren unter Verharzung braun und dickflüssig und nimmt einen bitteren Geschmack an, den es anfangs gar nicht besitzt. Es löst sich leicht in Alkohol, Aether, Aceton, aber weniger gut in Chloroform. Es ist leicht oxydierbar. In kaltem Wasser ist es viel löslicher als in heissem. Die künstliche Darstellung kann vom Kadaverin ausgehen. Die Salze des Koniins wie z. B. das salzsaure sind luftbeständige Krystalle. Das käufliche sogen. Koniin ist meist ein buntes Gemisch der Schierlingsbasen und daher von sehr wechselnder Wirkung.

Aet. Während, wie jedermann weiss, im Altertum der Schierling sowohl zu Giftmord als Selbstmord häufig diente, gehören jetzt solche absichtliche Vergiftungen zu den grössten Seltenheiten. Weitaus die meisten Fälle sind ökonomische durch Verwechslung der Wurzel und des Krautes mit denen ähnlicher Pflanzen (Kerbel, Petersilie, Pastinak), ausserdem durch Verfälschung von Anissamen durch Schierlingssamen, und endlich giebt es einige medizinale infolge von Anwendung zu grosser Dosen von Coniumpräparaten.

Stat. Falck konnte bis 1880 nur 17 Todesfälle durch echten Schierling und seine Präparate zusammenstellen. Dazu gehört der Giftmord, welchen Dr. Jahn mit reinem Koniin ausführte, und der Selbstmord Walkers mit Koniumextrakt. Ein Fall kam durch äussere Applikation zu stande, ein Fall durch ein Klysma von Schierlingsblätteraufguss; in 12 Fällen wurde Schierling unbeabsichtigt genossen. Die seitdem hinzugekommenen Fälle sind nicht zahlreich.

Wirk. Das Koniin hat zunächst eine lokal ätzende Wirkung wie das Nikotin, die besonders der freien Base zukommt. Sodann hat es eine centrale und eine periphere Wirkung. Die Hauptwirkung auf Frösche ist, ähnlich wie die des Kurare, eine periphere Lähmung der motorischen Nervenendigungen, kombiniert mit einer kurzdauernden Reizung und nachfolgenden Lähmung der motorischen Centren. Beim Warmblüter kommen die typischen Nikotinwirkungen hinzu. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Atmung. In Bezug auf das Auftreten von motorischen Reizungserscheinungen gehen die Ansichten auseinander, indem die einen sie an Kaninchen und Hunden auftreten sahen, während die anderen sie vermissten und statt dessen gleich primär kurareartige Lähmung wahrnahmen. Offenbar kommt je nach der Reinheit und Dose des Präparates bald das eine, bald das andere vor. Kurareartige Lähmung des Phrenicus konnten Hayaschi & Muto an Warmblütern sicher nachweisen. Beim Menschen sind mit ganz geringen Ausnahmen nur Lähmungserscheinungen ganz ohne Krämpfe notiert. Der Herzvagus wird, wie es scheint, meist rasch gelähmt. Was die Pupille anlangt, so sah H. Meyer bei lokaler Applikation durch Lähmung des Dilatator bezw. seines motorischen Nerven eine Verengerung zu stande kommen. An Säugetieren tritt geringe Erweiterung ein. Wie beim Nikotin tritt bei wiederholter Darreichung rasch Gewöhnung an sonst toxische Dosen ein.

Chemisch und pharmakologisch noch völlig im Dunkeln waren wir bis zum Druck dieser Zeilen über das Gift der Hunds-

petersilie, Aethusa Cynapium (Umbelliferae), die auch als Gartenschierling bezeichnet und von Anfängern mit Conium und Cicuta verwechselt wird. In der Haushaltung ist sie mehrfach mit Petersilie verwechselt worden, was täglich wieder vorkommen kann. Schon Orfila sah nach grossen Mengen des Saftes derselben bei einem Hunde Betäubung und Krämpfe auftreten. Wegner sah bei 3 Kühen, welche zusammen 85 Pfund Gartenschierling erhalten hatten, Durchfall, Zusammenstürzen, Zuckungen und Pupillenerweiterung auftreten. Zuletzt war das Hinterteil der Tiere völlig gelähmt. Ein Tier starb am 10. Tage. Dammann, der die Pflanze pfundweise an Schafe verfütterte, konnte jedoch keinerlei Veränderung des Wohlbefindens dieser Tiere wahrnehmen; daraufhin habe ich das Mittel früher für relativ ungiftig erklärt. Seitdem sind mir aber Vergiftungen von Tieren wie auch von Menschen bekannt geworden, welche mich zwingen, diese Pflanze hier wieder mit anzuführen. In Zeitz hatten 1892 sechs Personen Klösse mit Petersilienbrühe aus Hundspetersilie genossen und erkrankten bald nach dem Essen an Brechdurchfall, und zwei Personen starben. Bei Versuchen an Kühen erfolgte ebenfalls Durchfall, Speichelfluss, Taumeln, Zuckungen, Lähmung der Glieder, Pupillenerweiterung. Wie ich schon oben eingefügt habe, ist soeben der Nachweis von Koniin in Aethusa gelungen und damit die Frage geklärt.

Sympt. Unter Dam. Schroff wurden 27 Versuche an Medizinern angestellt mit Dosen von 3—85 mg Koniin. Die Erscheinungen bestanden in Brennen im Munde, Kratzen im Halse, Speichelfluss, Eingenommenheit und Schwere des Kopfes, Schwindel, Uebelkeit, Brechneigung, Schlaftrunkenheit, undeutlichem Sehen und Hören, erweiterten Pupillen, Schwäche in den Extremitäten, grosser Hinfälligkeit, Krampf der Wadenmuskeln. Tiryakin, welcher zahlreiche Versuche an sich selbst angestellt hat, wurde bei langsamem Steigen bis auf 150 mg, d. h. nach einer Dose, welche man für letal ausgegeben hat, nur müde und schlaff. Nach 250 mg trat bei ihm Umnebelung, Schwanken und Trunkenheit ein. In einem von Bennet beschriebenen Falle brach der Patient nach einer sehr grossen Dose zusammen unter vollkommener Lähmung der Beine, aber bei klarem Bewusstsein. Alsdann wurden auch die Arme gelähmt und zuletzt die Atemmuskeln. Zuckungen traten gar nicht auf. Gerade ebenso verlief auch die Vergiftung des Sokrates. Bei Einleitung von künstlicher Respiration konnte Boehm seinen Versuchstieren sehr bedeutende Koniinmengen ohne Schaden einspritzen; das Herz wurde nicht gelähmt. In einigen Fällen von Menschenvergiftungen sind im Gegensatz zu dem oben Gesagten unzweifelhafte Reizungserscheinungen von seiten des Centralnervensystems beschrieben. So sah Orfila in einem Falle Delirien und wahnsinniges Umherlaufen eintreten. In einem 1885 in England beobachteten Falle bekam ein Kind nach Extractum Conii Krämpfe und erst dann letale Lähmung der Nerven der Atemmuskulatur. In einem von Albecker 1903 beobachteten Falle ass ein 4jähriges Kind eine ganze Coniumwurzel. Nach einigen Stunden trat heftige Unruhe, Speichelfluss und Rötung des Gesichtes ein. Die Pupillen waren erweitert und reagierten nicht mehr auf Licht. Der ganze Körper war in fortwährender Bewegung; das Kind stampfte, kratzte, warf den Kopf hin und her, sprach

unzusammenhängend und hatte offenbar Delirien. Puls stark beschleunigt. Spontanes Erbrechen trat nicht ein. Erst Kupfersulfatlösung förderte reichliche Mengen der stark riechenden Wurzel zu Tage. Trotzdem delirierte das Kind 5 Stunden lang. Krämpfe und Lähmungen traten nicht ein. Fröhner sah bei zwei Mittelhunden Dosen von 0,04, von 0,2, ja von 0,3 g bromwasserstoffsaurem Koniin völlig wirkungslos bleiben. Erst Dosen von 0,5 und 1,0 g wirkten binnen 30 Minuten. Die Symptome bestanden in Muskelschwäche, völliger Lähmung der Glieder und noch vor der Atemlähmung auftretenden — als nicht auf Erstickung zu beziehenden — heftigen epileptiformen Krämpfen. Das Herz war das ultimum moriens. Auch bei Kühen sind solche epileptiformen Krämpfe beobachtet. Bei nicht letalem Verlaufe der Vergiftung kann bei Menschen und Tieren Schwäche in den Beinen einige Zeit nach der Vergiftung zurückbleiben. Schulz und Peiper behaupten, die Koniinsalze besässen die therapeutische Wirkung, Krämpfe zu stillen, und empfehlen das Mittel als Antidot bei Krampfgiften.

Die **Sekt.** zeigte nur manchmal (nach freiem Koniin) Rötung oder gar Ekchymosierung der Magendarmschleimhaut; Reste der Pflanze sind meist nachweisbar. Meist besteht Hyperämie der Meningen; flüssiges, an der Luft sich rötendes, schwer koagulierendes Blut in den grossen Gefässen. Manchmal findet sich Lungenödem.

Ther. Diese ist ähnlich, wie die der Tabaksvergiftung. Nach Genuss der Schierlingspflanze sind Brechmittel anzuwenden, die bei Gebrauch von reinem Koniin wohl meist zu spät kommen dürften. Weiter sind Gerbstoffe, wie Tannin, und die Excitantien, frische Luft und besonders energische Durchführung der künstlichen Respiration, wenn möglich mit reinem Sauerstoff, zu empfehlen. Da eine Abscheidung durch die Nieren stattfindet, hat auch die Organismuswaschung Sinn.

Nachw. Fast immer wird man im Erbrochenen oder im Magendarminhalt charakteristische Teile der Pflanze vorfinden, welche unter dem Mikroskope die von Mitlacher ausführlich behandelten Einzelheiten des Baues erkennen lassen. Betreffs der in der getrockneten Droge sich findenden Sphärokrystalle und Einzelkrystalle sei auf die Angaben von Tunmann verwiesen. Das Koniin kann aus organischen Massen durch Abdestillieren und durch Ausschütteln abgetrennt werden. Ueber seine verschiedene Löslichkeit in Aether und in Chloroform wurde schon S. 1078 gesprochen. Wie auch schon erwähnt wurde, ist die Löslichkeit in kaltem Wasser grösser als in heissem; die kalte gesättigte Lösung trübt sich daher beim Kochen. Es zeigt zwar die allgemeinen Reaktionen der Alkaloide, aber nur frisch und konzentriert; im verharzten Zustande ist es recht schwer zu identifizieren, namentlich dem Nikotin und dem sogen. Leichenkoniin gegenüber, über welches später noch gesprochen werden wird. Als Identitätsreaktionen hat man die folgenden vorgeschlagen: 1. Man bildet aus der ausgeschüttelten Base das salzsaure Salz, dessen Krystalle unter dem Mikroskop sternförmig angeordnet und doppelbrechend erscheinen. 2. Lässt man einige Tropfen einer Lösung von 0,1 g Kaliumpermanganat in 20 g konz. H_2SO_4 auf etwas Koniin oder auf eins seiner Salze fallen, so geht beim Umrühren mit dem Glasstab die grüne Farbe der Lösung in eine beständige violette über (Vitali). Konz. H_2SO_4 ohne Permanganat soll erst blutrot, dann grün färben. 3. Beim vorsichtigen Verdampfen selbst sehr geringer Mengen von Koniin mit einigen Tropfen konz. HNO_3 hinterbleibt ein dunkelgelber, aromatisch riechender Rückstand, der beim Versetzen mit einigen Tropfen KOH-Lösung unter Entwicklung eines charakteristischen Schierlingsgeruches, auch wenn derselbe vorher fehlte, ein rotbraunes Oel liefert. Dieses wird eingedampft und in konz.

H_2SO_4 gelöst. Die fast farblose Lösung wird auf Zusatz von wenig Wasser und überschüssigem NH_3 gelb (Vitali). 4. Zu der alkoholischen Lösung des Koniins setzt man einige Tropfen Schwefelkohlenstoff und nach einiger Zeit zu der inzwischen gelb gewordenen Mischung einige Tropfen einer halbprozentigen Lösung von Kupfersulfat. Es entsteht eine dunkelbraune Färbung und bei grossen Mengen Alkaloid eine so gefärbte Fällung. Verwendet man statt Kupfer eine 1%ige Eisenchloridlösung, so entsteht eine tiefbraune Färbung, die in Aether übergeht (Melzer). 5. Bringt man eine kleine Messerspitze voll sehr feingepulvertes Kupfersulfat auf eine weisse glasierte Porzellanplatte und fügt ein Tröpfchen Koniin hinzu, so tritt bei Anwendung von wasserfreiem Salz sofort, bei wasserhaltigem Salz nach kurzer Zeit eine tief dunkelblaue Färbung ein. Sämtliches Koniin wird absorbiert, und man hat eine tief dunkelblau gefärbte trockene krystallinische Verbindung vor sich. Nikotin verändert das Kupfersulfat nicht. Säuren, namentlich Schwefelsäure, zerstören die blaue Koniin-Kupfersulfatreaktion in kurzer Zeit. Es bildet sich anfangs weissliches, krystallinisches Koniinsulfat, das sich beim Stehen verflüssigt (Reichard). 6. Zerfliessendes Phosphorsäureanhydrid färbt Koniin grün, Nikotin gelb (Arnold). Alle diese Reaktionen gelingen aber mit verharzten Präparaten viel schlechter. Zum Schluss sei auch auf die S. 1068 gemachten Angaben verwiesen. Auf jeden Fall ist zum Schluss noch der physiologische Versuch am Frosch zu machen, welcher weder bei Nikotin noch bei sogen. Leichenkoniin, wohl aber bei echtem Koniin, freilich erst nach 15 mg des salzs. Salzes, typische Lähmung in der Weise des Kurare ergiebt. Ich wenigstens habe nie ein Koniin in der Hand gehabt, welches diese Wirkung hätte vermissen lassen.

Lit. Bennett, Edinburgh med. Journ. 1845 (Verg.). — Kölliker, Virch. Arch. Bd. **10**, 1856, p. 1 (Kurarewirk.). — Arch. der Pharmazie Bd. **47**, 1861, p. 257; Neuer Pitaval, Teil **30**, 1862, p. 98 (Giftmord des Dr. Jahn an Luise Berger in Quellendorf). — Hagen-Guibert, Arzneistoffe (Leipzig 1863) p. 626 (Selbstversuche). — H. Tiryakin, Étude exp. et clinique sur la conine et ses sels. Thèse de Paris 1878. — J. L. Prevost, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1880, Nr. 1, p. 40. — Harnack & Meyer, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 393. — R. Boehm, ebenda Bd. **15**, 1882, p. 432. Siehe auch ebenda Bd. **16**, p. 96 (Augenbewegung); Bd. **19**, p. 295 (Wirk. auf Askariden); Bd. **20**, p. 149 (Schulz & Peiper); Bd. **32**, p. 105. — E. Hess & B. Luchsinger, Pflüg. Arch. Bd. **35**, 1884, p. 184. — Pharm. Journ. and Trans. **16**, 1885, p. 102 (Verg. durch Coniumextrakt). — H. Schulz, D. m. W. 1887, p. 495 (Verg. durch Riechen an Koniin). — J. Archarow, Med. Cbl. 1886, Nr. 21. — J. H. Steinhäuslin, Ueber die pharm. Wirk. u. die ther. Anwendung des Coniinum hydrobr. Diss. Bern 1887 (Versuche an Fischen, Kaninchen, Katzen, Hunden). — R. Demme, Virch. Jbt. 1887, I, p. 438 (2 Pat. mit Tetanus erhielten Koniin; ein 10jähriger Knabe bekam nach 1,30 mg, binnen 2 Tagen verabfolgt, Erstickungserscheinungen). — R. Burmeister, Wirk. des Koniins auf den Kreislauf. Diss. Kiel 1891. — H. Martens, Beitr. z. Wirk. des Koniins. Diss. Kiel 1893. — F. Berg, Beitr. z. Wirk. des Isopropylpiperidins. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 118 (Wirk. auf Pupille). — Gioffredi, Schm. Jb. Bd. **241**, 1894, p. 21 (Koniin besitzt keine Kurarewirkung). — Hayaschi & Muto, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 365 (Phrenicuslähmung). — Karl Albecker, Ung. med. Presse 1903, Nr. 17, p. 294 (Verg.).

Chemisches. A. W. Hofmann, Chem. Ber. Jg. **12**, 1879, p. 990; Jg. **14**, I, 1881, p. 705; Jg. **15**, II, 1882, p. 2313; Jg. **16**, I, 1883, p. 590; Jg. **17**, I, 1884, p. 825; Jg. **18**, I, p. 5 u. 109 (richtige Formel u. Konstitution). — Ladenburg, ebenda Jg. **19**, II, 1886, p. 2582; Jg. **22**, I, 1889, p. 1403 (künstliche Darstellung). — Ladenburg & Adam, ebenda Jg. **24**, 1891, p. 1671. — G. de Sanctis, Gazz. chim. ital. 1895, p. 25 (Sambucuskoniin); vergl. Americ. Journ. of Pharm. 1900, p. 300 (koniinartige Base aus Sambucus canadensis). — Melzer, Z. f. anal. Ch. Bd. **37**, 1898, p. 352 u. 357 u. Bd. **41**, 1902, p. 327. — D. Vitali, L'Orosi **23**, 1900, p. 73; Chem. Cbl. 1900, II, p. 115. — L. W. Andrews, Americ. chem. Journ. **13**, 1901, p. 123; Z. f. anal. Ch. Bd. **40**, 1901, p. 70. — G. Modrakowski, Z. d. allg. österr. Ap.-Vereins 1903, Nr. 46—50 (die Unterscheidung des Conium von Chaerophyllum, Anthriscus, Cicuta, Aethusa). — M. Scholtz, Pharm. Ztg. 1904, p. 825 (Ammoniumbasen des Koniins). — H. Haensel, Vierteljahresbericht 1904, Nr. 2, p. 24 (äth. Oel des Conium). — Farr & Wright, Pharm. Journ. 1904, 13 febr., p. 185 (Verteilung der Alkaloide in der Pflanze). — Reichard, Pharm.

Centralhalle 1905, p. 205 u. 270. — Mitlacher l. c. p. 115. — Tunmann, Pharm. Ztg. 1905, p. 1055 (Krystalle in der Pflanze). — Power & Tutin, Chem. Cbl. 1906, I, p. 479.

Anhang. 1. Von **Nebenalkaloiden** existiert nach Ahrens in der Pflanze neben dem gewöhnlichen Rechtskoniin auch ein **Linkskoniin.** Ueber die Wirkung desselben ist mir nichts bekannt. Wolffenstein fand, dass bis 70% des Handelskoniins aus γ-**Konicein** bestand, welches 18mal giftiger ist als Koniin. Unter Koniceinen versteht man die sechs Propyltetrahydropyridine. Das α- und β-**Konicein** lassen sich künstlich bequem darstellen, fehlen aber in der Pflanze. Das **Konhydrin** $C_8H_{16}ONH$ ist in der Pflanze präformiert, kann aber auch künstlich gewonnen werden. Es soll qualitativ wie Koniin, aber langsamer und schwächer wirken (Schlossberger). Die **Ammoniumbasen des Konhydrins** wurden von Hildebrandt auf ihre Wirkung vergleichend geprüft. Sie wirkten sämtlich koniinähnlich. Das **Pseudokonhydrin** der Pflanze ist auf seine Wirkungen noch nicht geprüft. Mit dem Namen **Parakoniin** bezeichnet man eine Base von der Formel $C_8H_{15}N$, welche Schiff synthetisch aus Ammoniak und Normalbutylaldehyd dargestellt hat, und die man früher für identisch mit dem Koniin hielt, als man für dessen Formel noch $C_8H_{15}N$ ansah. In der That giebt das Parakoniin ein sehr ähnliches Vergiftungsbild an Tieren. Von Nebenalkaloiden enthält der Schierling noch ein **Rechtsmethylkoniin** und ein **Linksmethylkoniin.** Ein **künstliches Methylkoniin** und ein **Aethylkoniin** lassen sich synthetisch aus Koniin darstellen und wirken dem natürlichen Methylkoniin analog, nur etwas stärker kurareartig (Brown & Fraser). Bei der Reduktion des salzsauren Koniins mit Zinkstaub entsteht nach A. W. Hofmann **Konyrin** $C_8H_{11}N$. Zwischen diesem und dem Koniin stehen die vorhin genannten Koniceine. Alle diese Stoffe erinnern in ihren (im einzelnen sehr ungenau bisher untersuchten) Wirkungen an Koniin. Ein **Isokoniin** findet sich im Schierling nach Ahrens präformiert. Ein zweites hat Ladenburg künstlich hergestellt, ein drittes mit den vorigen nicht identisches Oechsner de Coninck. Bochefontaine fand, dass letzteres in seinen Wirkungen den Schierlingsalkaloiden ähnlich ist. — Das von Baurath aus Benzaldehyd und Pikolin dargestellte α-**Stilbazolin** $C_{11}H_{19}N$, welches in seiner Konstitution dem Koniin ähnlich ist, ist ihm nach F. A. Falck auch in der Wirkungsart sehr ähnlich, nur dass es etwas weniger giftig ist.

Lit. Wertheim & Schlossberger, Ann. d. Ch. Bd. **100**, 1856, p. 329. — C. Brown & Fraser, Transact. of Roy. Soc. Edinburgh **25**, 1868, p. 719. — Tiryakin siehe oben (Aethylkoniin). — Schiff, Ann. d. Ch. Bd. **157**, 1871 und Bd. **166**, 1873 (Parakoniin). — Ladenburg, Mitteil. aus den Sitz.-Ber. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wiss. 1892, p. 479. — J. Hope (Methylkoniin), K. Müller (Methylkoniin), Scholten (Homokoniin), F. Berg (Isopropylpiperidin), F. Rahlff (Stilbazolin) siehe Virch. Jbt. 1893, I, p. 434. — R. Wolffenstein, Chem. Ber. Jg. **27**, 1894, p. 2615; Ber. d. pharm. Ges. Jg. **5**, 1895, p. 85. — F. Ahrens, Chem. Ber. Jg. **35**, 1902, I, p. 1330. — M. Scholtz & Pawlicki, ebenda Jg. **38**, 1905, p. 1289 (Hildebrandts Versuche).

2. Unter **Leichenkoniin** verstand man bis vor kurzem eine bei gerichtlicher Analyse von Leichenorganen aus alkalischer Lösung in Aether übergehende Base, die Sonnenschein und anderen namhaften Chemikern vorgekommen ist und einen dem Mäuseharngeruch des

echten Koniins zum Verwechseln ähnlichen Geruch besitzt. Dass eine dem echten Koniin homologe Base sich bei der Fäulnis bilden kann, ist denkbar, denn aus dem S. 633 erwähnten Kadaverin der Leichen konnte Hofmann das oben erwähnte Piperidin, dessen Homologe und auch Koniin machen. Mehrere solche Homologe können ja im Geruch dem Koniin sehr ähnlich sein. Husemann sprach sich 1898 dahin aus, man solle ja nicht glauben, dass alle als Leichenkoniin bezeichneten Basen in ihren Eigenschaften mit dem Leichenkoniin von Sonnenschein übereingestimmt hätten, und zwar verhielten sich einige chemisch und die anderen physiologisch ganz verschieden. Brieger ist der Ansicht, dass sämtliche Leichenkoniine nichts weiter als unreine Präparate von Kadaverin gewesen sind. Dass die Salze des reinen Kadaverins wirkungslos sind, habe ich seinerzeit festgestellt, während die Leichenkoniine keineswegs immer unwirksam waren. In Zukunft wird man sich mit der Feststellung eines Leichenkoniins nach dem Geruche und einigen nichtssagenden Reaktionen nicht mehr begnügen dürfen, sondern man hat zu prüfen, ob es sich um Kadaverin oder was sonst handelt, und hat den Namen Leichenkoniin am besten ganz zu meiden.

3. **Lobelin** ist ein nicht flüssiges Alkaloid, dem nach Siebert die Formel $C_{18}H_{23}NO_2$ zukommt und das gut krystallisierende Salze bildet. Vanadinschwefelsäure färbt es violett. Es ist nach Dragendorff neben einem zweiten Alkaloide in Kraut und Same verschiedener ausländischen Arten der Lobelie, z. B. in Lobelia inflata L., L. nicotianaefolia Heyne, wahrscheinlich auch in L. angustifolia DC., L. Tupa L., L. syphilitica L. sowie in der einheimischen L. Dortmanna L. (Lobeliaceae) enthalten. Den amerikanischen Namen Indian tobacco führt die L. inflata, weil die Indianer sie wie Tabak geraucht haben. Die Wirkung erinnert bei sehr kleinen subkutanen Dosen an Apomorphin (centrales Erbrechen), bei kleinen innerlichen Dosen und beim Rauchen des Krautes an Nikotin, bei grossen Dosen aber an Koniin (kurareartige Lähmung bei Fröschen). Die peripheren Enden des Lungenvagus werden beim Menschen und beim Säugetier durch Lobelin gelähmt und daher asthmatische Kontraktion der Bronchien beseitigt. Aus diesem Grunde ist die Tinctura Lobeliae bei uns offizinell. Bei einem Selbstversuch von Rönnberg in Rostock kam es nach 11 mg Lobelin innerlich zu ausgesprochener Schlafsucht und Diarrhöe. Erbrechen trat nicht auf. Nach grossen Dosen treten bei Katzen und Hunden Muskelzuckungen und tonische Krämpfe auf (Edmunds). Der Tod erfolgt durch Lähmung des Atemcentrums. Eine Gewöhnung tritt bei wiederholter Darreichung nicht ein. Die Pupille wird bei lokaler Applikation gereizt, wie denn schon der Staub des Krautes beim Zerkleinern die zugängigen Schleimhäute der Arbeiter in den Apotheken reizt, ja entzündet. Bei nicht lokaler Applikation wird die Pupille durch Lobelin erweitert und zwar nach Edmunds durch Reizung der Ganglien des Sympathicus. Diese Reizung kann vor dem Tode in Lähmung umschlagen, wobei sich die Pupillen wieder verkleinern. Auch die Wirkungen auf Blutdruck, Herz, Speicheldrüsen, Darm etc. erklärt Edmunds durch primäre Reizung und spätere Lähmung der verschiedenen sympathischen Ganglien dieser Organe, doch können wir hier auf die Einzelheiten nicht eingehen. — In dem einzigen Falle,

wo nach der Vergiftung eines Menschen durch ein Lobelienpräparat die Sektion gemacht worden ist, ergab diese Entzündung der Magenschleimhaut.

Lit. Cutter, Americ. Academy of Sciences 1785, I, p. 484. — Rönnberg. Ueber die Wirkung des Lobelins auf den tier. Organismus. Diss. Rostock 1880. — J. U. Lloyd & C. G. Lloyd, Drugs and medicines of North America 2, 1886, p. 65. — Bartholow, Drugs and medicines of North America 2, 1886, p. 89. — Herm. v. Rosen, Chem. u. pharm. Unters. über die Lobelia nicotianaefolia. Diss. Dorpat 1886. Siehe auch die in Bd. I, S. 248 citierten Arbeiten von v. Knaut, Dobbert, Hlasko und Frantzen. — H. Dreser, Arch. exp. P. Bd. 26, 1889, p. 237. — Bliedtner, Diss. Kiel 1891. — Carl Siebert, Ap.-Ztg. 1890, p. 464 u. Diss. Marburg 1891. — Paschkis, Wiener Mh. 11, 1890, p. 131. — F. Altamirano, El Estudio April 1891. — Gg. Tietze, Ein Beitrag zur Kenntn. d. Wirk. der Lobelia inflata. Diss. Greifswald 1903. — Netolitzky, W. kl. W. 1903, Nr. 20. — Ch. W. Edmunds, Americ. Journ. of Physiol. 11, 1904, 2 may, p. 79.

4. **Spartein** $C_{15}H_{26}N_2$ ist eine ölige, flüchtige, starke zweisäurige tertiäre Base von anilinartigem Geruche und äusserst bitterem Geschmack. Sie ist sicher ein Pyridinderivat. Sie löst sich nur wenig in Wasser, leicht in Alkohol, Aether, Chloroform. Sie findet sich im Besenginster, Spartium scoparium L. s. Sarothamnus scoparius Koch (Papilionaceae), hier neben dem uns wenig interessierenden Scoparin $C_{20}H_{20}O_{10}$, und in der derselben Familie angehörigen gelben und schwarzen Lupine, Lupinus luteus und Lup. niger, hier neben Lupinin. Bei Fröschen zeigt das Spartein unvollkommene Kurarewirkung und Lähmung des Herzvagus. Beim Warmblüter tritt diese Wirkung nur am Nerven des Zwerchfelles, dem Phrenicus, hervor, der zeitig gelähmt wird, so dass der Tod durch Erstickung bei noch gut schlagendem Herzen eintritt. Das Centralnervensystem ist zu dieser Zeit noch nicht gelähmt; bei Kaninchen können Krämpfe auftreten, die nichts mit Erstickung zu thun haben. Die Pupille der Säugetiere wird durch subkutan eingespritztes Spartein erweitert. Die Pupille der Vögel wird durch lokal appliziertes Spartein stark erweitert, selbst wenn sie durch Kurarelähmung des Oculomotorius bereits erweitert ist. Es muss sich also um Reizung des Dilatationsapparates handeln. Der Blutdruck steigt bei kleinen Dosen, wie es scheint durch gleichzeitige Kontraktion der Gefässe sowie durch Verlangsamung und Ausgiebigerwerden der Herzkontraktionen, falls solche (bei Mitralfehler) vorher zu schnell und zu kraftlos waren. Auch das **Oxyspartein** verlangsamt den Puls und steigert den Blutdruck. Dass das Spartein nicht sehr stark toxisch wirkt, geht daraus hervor, dass Griffé bei einem Selbstversuche nach 400 mg des Sulfates nur Eingenommensein und Schwere des Kopfes bekam. Die diuretische Wirkung des als Volksmittel bei Wassersucht benutzten Besenginsterthees wird durch das gleichzeitig darin enthaltene Scoparin nach Fronmüller gesteigert. Nebenbei macht es durch lokale Reizung Durchfall und Erbrechen. In kaltem Wasser ist es sehr wenig löslich, wohl aber in kochendem und in verd. Ammoniak. Aus der Lösung in letzterem wird es durch Salzsäure als Gallerte ausgefällt. Es wirkt auf alkal. Kupfer- und Silberlösungen reduzierend. — Dem auf S. 587 über Lupinengifte Gesagten ist hier noch berichtigend zuzufügen, dass nach Willstätter & Marx in den Lupinen nur drei Alkaloide vorkommen, nämlich 1) das bisher als Lupinidin bezeichnete Spartein, 2) das Lupinin $C_{10}H_{19}NO$ (in

Lupinus luteus und Lup. niger), 3) das Lupanin $C_{15}H_{24}N_2O$ (in Lup. angustifolius und Lup. perennis).

Lit. Joh. Fick, Ueber die phys. Wirk. des aus Spartium scop. dargestellten Sparteins. Diss. Dorpat 1873 u. Arch. exp. P. Bd. 1, 1873, p. 397. — Fronmüller, Memorabilien **12**, 1878, p. 535 (Scoparin). — Rymon, Étude exp. sur l'action phys. de la spartéine. Thèse de Paris 1880. — Griffé, Ueber dasselbe. Thèse de Nancy 1886. — Langgaard, Ther. Mh. 1887, p. 229. — Kurloff, Arb. des klin. Institutes in München 1890, Nr. 15. — Hürthle, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 141 (Oxyspartein). — H. Meyer, ebenda Bd. **32**, 1893, p. 106. — G. Goldschmidt & Hemmelmayr, Chem.-Ztg. 1893, p. 436; Wiener Mh. f. Ch. Bd. **14**, p. 202. — Cerna, Medico-Surgical Bullet. 1894. — Cushny & Matthews, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 129. — R. Willstätter & W. Marx, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 2351 (siehe dort die gesamte chem. Lit. über Lupinenalkaloide). — S. Dontas, Arch. internat. Physiol. **2**, 1905, p. 72 (Wirk. auf den Veratrinmuskel).

5. Als **Granatalkaloide** fasst man, wie schon S. 574 besprochen wurde, mehrere Basen zusammen, welche sich in der Rinde der Wurzel und der Zweige (zu 0,4 %) sowie spurweise auch in den Früchten des Granatbaumes, Punica Granatum L. (Punicaceae) neben reichen Mengen von Granatgerbsäure (vergl. S. 152) finden. Es sind folgende: 1) **Pelletierin** s. **Punicin** $C_8H_{15}NO$, 2) **Isopelletierin** $C_8H_{15}NO$, 3) **Methylpelletierin** $C_9H_{17}NO$, 4) **Isomethylpelletierin** $C_9H_{17}NO$, 5) **Pseudopelletierin** s. **Normethylgranatonin.** Letzteres ist ein Derivat des Propylpyridins. Das wirksamste und zu therapeutischen Versuchen als Bandwurmmittel am häufigsten verwendete dieser Alkaloide ist das Pelletierin. Dieses bildet eine farblose ölige Flüssigkeit und lässt sich durch Aether oder Chloroform aus alkalischer Lösung ausschütteln sowie bei 180—185° abdestillieren. Es ist auch in Wasser gut löslich. Der Gehalt der Rinde an Gesamtalkaloiden beträgt 0,4 bis 1,1 %. Beim Liegen vermindert sich die Wirksamkeit der Rinde sehr rasch. Die letale Dose pro kg Kaninchen beträgt bei subkutaner Einspritzung 12 mg Pelletierin. Die Erscheinungen bestehen bei Warmblütern in veratrinartiger Muskelsteifigkeit und Krämpfen und bei kleineren Dosen wenigstens in Steigerung der Reflexe. An Menschen sahen Dujardin-Beaumetz & Rochemure nach der zu einer Bandwurmkur nötigen Dose von 0,4 g des Sulfates als Nebenwirkungen Schwindel, Schwächegefühl, Nebelsehen, Uebelkeit, Erbrechen, Koliken, Durchfälle, Ameisenkriechen in der Haut, Wadenkrämpfe, Zuckungen, Temperatursteigerung, Herzschwäche, Dyspnöe. Nach Anwendung von Granatrindendekokten sieht man schon, falls nur 60 g Rinde verwendet worden waren, recht störende Nebenerscheinungen. Nachdem Bettelheim geraten hatte, einige hundert Gramm der Rinde zu verwenden, sind in allen Fällen, wo nicht zufällig recht alte Rinde benutzt wurde, schwere Vergiftungserscheinungen, ja in drei von Lewin erwähnten Fällen der Tod eingetreten. In einem Falle trat, wie ich S. 574 schon erwähnt habe, ausser Kopfschmerz, Uebelkeit, Schüttelfrost und Fieber von 39° C. Sopor und am dritten Tage zeitweise Erblindung ein.

Lit. Siehe S. 575.

6. Im pipaublättrigen Schotendotter, Erysimum crepidifolium Reichb. (Cruciferae), einer in Mitteleuropa als Unkraut wachsenden Pflanze, ist ein von Zopf 1894 in Halle entdecktes flüchtiges Alkaloid **Crepidin** (?) enthalten. Ueber die Struktur desselben ist noch

gar nichts bekannt und auch die Formel ist noch nicht festgestellt. Die Gänsezüchter der Umgegend von Halle, Eisleben, Rothenburg, Alsleben, sowie andere vom Harz, aus Thüringen, bis nach Böhmen behaupteten seit längerer Zeit, dass ihre Gänse zu Grunde gingen, sobald sie von dieser Pflanze frässen, welche sie darum auch Gänsesterbe oder kurzweg Sterbekraut getauft haben. Es treten nach dem Genuss sofort Lähmungserscheinungen an Flügeln, Beinen und Halsmuskeln ein, und für junge Tiere genügt bereits der Genuss eines einzigen Blattes, um sie zu töten. Der Schaden für die Landwirte ist um so grösser, als die Gänse ziemlich gierig nach der sich immer weiter ausbreitenden Pflanze greifen, deren Vorkommen glücklicherweise auf gewisse Bodenarten (Zechstein- und Buntsandsteingebiet) beschränkt scheint. Zopf hat das salzsaure Salz des giftigen Alkaloids dargestellt und mit diesem die Vergiftungs- und Lähmungserscheinungen geprüft. Es genügten 11 mg des unreinen Salzes, um Gänse zu töten, denen er es in die Rückenhaut spritzte. Auch Frösche starben davon, während Ratten und Hühner sich weniger empfindlich zeigten. Das Alkaloid ist leicht flüchtig, denn es liess sich mit Wasser überdestillieren, und als hierbei ein Kolben sprang und Professor Zopf in die Lage kam, die Dämpfe kurze Zeit einatmen zu müssen, befielen ihn Beklemmungen in der Herzgegend, Benommenheit des Kopfes und Zittern in den Händen, die völlig bleich wurden. — Auch Erysimum cheiranthoides, der lackartige Schotendotter oder falsche Hederich und Erysimum vulgare, der Wegsenf, sind giftig für das Vieh; aber diese beiden Arten dürften lediglich durch das in ihnen enthaltene senfölliefernde Glykosid wirken. Vergl. S. 537. Das zu derselben Familie gehörige jetzt in Deutschland häufig werdende Unkraut, die Senfrauke, Diplotaxis tenuifolia DC., enthält nach G. Heyl ein giftiges Alkaloid. Heyl erwähnt 1900 die Vergiftung eines kleinen Knaben, welcher davon ass.

21. Physostigmin.

Das Physostigmin $C_{15}H_{21}N_3O_2$, von Aerzten nach dem Vorgange von Vée auch Eserin genannt, findet sich in den Kotyledonen der Kalabarbohnen, d. h. den aus Oberguinea kommenden Samen von Physostigma venenosum Balfour (Papilionaceae) und von Mucuna cylindrosperma Welwitsch (Papilionaceae) neben anderen Basen. Auch in den nach Flückiger von einer Staphylea, nach Dragendorff von einer Dioclea oder Mucuna abstammenden Kalinüssen findet sich dasselbe in reichlicher Menge. Es ist von Jobst & Hesse erst 1864 entdeckt worden, hat aber sehr bald ein toxikologisches Interesse bekommen, da es therapeutisch rasch in die Mode kam.

Aet. Jetzt, wo es rationell gehandhabt wird, veranlasst es kaum noch Verg. von Menschen. Die Verwendung des Bohnenaufgusses zu Gottesgerichten kann hier nur beiläufig erwähnt werden. Eine Massenvergiftung durch Kalabarbohnen ist in Europa ein einziges Mal beobachtet worden, nämlich in Liverpool, wo 70 Personen, meist Kinder, die von den Bohnen gegessen hatten, erkrankten. Bei 46 derselben

zeigten sich schwere Erscheinungen; ein Kind starb. In 2 Fällen wurde mit dem Alkaloid Selbstmordversuch gemacht.

Wirk. Das Physostigmin hat eine centrale und eine periphere Wirkung. Die centrale besteht in nicht konstanter Reizung des Gehirns und Rückenmarks mit nachfolgender nie fehlender Lähmung; die periphere besteht nach Harnack & Witkowski in einer Erregung der Substanz der glatten und quergestreiften Muskulatur sowie auch der Drüsen. Ueber die Deutung dieser Erregung besteht eine Kontroverse, betreffs deren Einzelheiten ich auf die Angaben meines Schülers Schweder verweise. Obwohl Schmiedeberg noch heute die Auffassung von Harnack & Witkowski vertritt, lässt sich doch vieles dagegen vorbringen. Zunächst ist die Ansicht dieser beiden Autoren, wonach alle Präparate des Alkaloides, welche an Fröschen Tetanus hervorrufen, mit einem Nebenalkaloide, dem Kalabarin, verunreinigt sind, unhaltbar, denn Heubner konnte nachweisen, dass ein „ganz reines" salicylsaures Physostigmin von Böhringer ausserordentlich stark tetanisierend wirkte, und umgekehrt, dass nach den Angaben von Harnack & Witkowski gewonnenes Kalabarin gar keine tetanisierenden Eigenschaften hatte. Die periphere Wirkung des Ph. ähnelt ganz auffallend der des Pilokarpins und Muskarins in Bezug auf das Auge, auf die Speicheldrüsen, den Magendarmkanal, die Gebärmutter etc. und kann nach meiner Meinung durch Reizung der letzten Enden der betreffenden motorischen und sekretorischen Nerven zum grossen Teil erklärt werden. Ist diese meine Ansicht richtig, so wird es ohne weiteres verständlich, warum Atropin diesen Teil der Wirkung aufhebt. Allerdings dürfen die Atropindosen nicht zu klein sein. Auch die Versuche, welche viele Jahre später Magnus und Kress angestellt haben, sprechen für mich und gegen Schmiedeberg. Ebenso hat Placzek nachgewiesen, dass die Physostigminpupille nach dem Tode sich genau wie eine unvergiftete verhält, während sie eng bleiben müsste, wenn der Miose eine muskuläre Reizung zu Grunde läge. Für meine Anschauung spricht ferner die Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur, die ich mir in ganz analoger Weise durch Erregung der Enden der motorischen Nerven erkläre; so wird auch die nach Schmiedeberg ganz unverständliche Thatsache verständlich, dass man durch unser Alkaloid die Wirkung sonst letaler Dosen von Kurare aufheben kann (Pal). Das Kurare lähmt die Enden der Nerven der Skelettmuskeln und tötet daher durch Stillstellung des Brustkorbes; das Physostigmin reizt die gelähmten Enden und macht sie dadurch wieder teilweise funktionsfähig.

Sympt. Am Menschen wird das salicylsaure und das schwefelsaure Salz des Ph. in milligrammatischen Dosen ins Auge geträufelt, wobei starke Pupillenverengerung, Akkommodationsanspannung und Druckverminderung im Bulbus eintritt. Nach Essen der Kalabarbohnen in toxischer Dose trat merkwürdigerweise nicht bei allen Personen Miose ein. Selbst in einem Falle, wo ein Mensch 50 mg des salic. Ph. eingenommen hatte, wurden die Pupillen nicht verengt. Die gleiche Beobachtung haben die Veterinäre bei Subkutaninjektionen an Pferden, Kühen etc. oft gemacht. Die zweite therapeutische Anwendung ist die zur Hervorrufung von Stuhlgang. Man spritzt dazu das Mittel sub-

kutan ein. Diese Anwendung hat man der Tierheilkunde entlehnt, wo sie bei pflanzenfressenden Tieren, welche im übrigen gegen das Mittel sehr wenig empfindlich sind, verwendet wird. Die Fleischfresser und der Mensch, welche gegen Ph. sehr empfindlich sind, eignen sich zu dieser Behandlungsmethode viel weniger, da die eben wirksame Dose (1—1,5 mg) als Nebenwirkungen Schwindel, Nausea, Erbrechen etc. verursacht (Heubner). Wenn einzelne Aerzte viel grössere Dosen ohne Schaden gegeben haben, so lag die Unschädlichkeit nur daran, dass die Lösung des Alkaloides nicht frisch war. Beim Aufheben verliert sie nämlich unter Umwandlung in Rubreserin sehr rasch an Wirksamkeit. — Von sonstigen Symptomen nenne ich Leibschmerz, Koliken, Uteruskontraktionen, Blasenkontraktionen, Thränen der Augen, Speichelfluss, Schwitzen, Rasseln auf der Lunge, Herzklopfen, Pulsverlangsamung, Ansteigen des Blutdruckes, Unruhe, psychische Excitation, maniakalische Anfälle, Steifheit der Glieder, Muskelflimmern, Zuckungen. Der Tod erfolgt durch periphere Atemlähmung. Falls er nicht zu rasch eintritt, geht ihm Lungenödem voraus.

Sekt. Leichte Reizung des Magendarmkanals, ja stellenweise heftigere Entzündung kann vorkommen.

Ther. Die Wirkung kleiner Dosen wird durch Subkutaninjektion von Atropin meist völlig beseitigt. Falls psychische Excitation besteht, ist statt Atropin Skopolamin zu wählen. Zittern, Speichelfluss und Darmkontraktionen werden durch Subkutaninjektion von Calcium chloratum nach Matthews & Brown beseitigt.

Nachw. Die Kalabarbohnen enthalten nach Beckurts nur 0,082—0,084 Gesamtalkaloide. Daneben sind nach Teich 48% Stärke und 23% Eiweiss vorhanden. Zur Gewinnung des Ph. aus den Bohnen kocht man diese mit Alkohol aus, versetzt den Destillationsrückstand des Auszuges mit Natriumbikarbonat und schüttelt sofort mit Aether aus, da sich das Alkaloid bei Berührung mit Alkalien rasch zersetzt. Das reine Ph. ist geschmacklos und bildet farblose grosse Krystalle. Der grösste Teil des Alkaloides wird im Organismus zersetzt. Die Ausschüttelung aus Erbrochenem und Organbrei bei dem üblichen Gange gelingt aus alkalischer Lösung mittels Benzin, Aether, Amylalkohol oder Chloroform. Ehe man weitere chemische Reaktionen vornimmt, prüft man eine Spur des Verdunstungsrückstandes der genannten Lösungsmittel auf seine Wirkung am Katzenauge. Tritt keine Pupillenverengerung ein, so ist kein aktives Physostigmin vorhanden. Tritt sie ein, so prüft man chemisch nach folgenden Reaktionen, die aber auch positiv ausfallen können, falls keine Pupillenverengerung eingetreten war. Es handelt sich dann um die ungiftige Modifikation des Physostigmins. Dieselbe ist nach Eber wohl zu unterscheiden von einem beim Kochen der Physostigminsalze in neutraler Lösung entstehenden Umwandlungsprodukte, dem Eseridin, welches zwar nicht ganz ungiftig ist, aber nach Schweder alle Wirkungen des Physostigmins nur in sehr geringem Grade besitzt. Identitätsreaktionen für Phys.: 1. Verdunstet man ein wenig des Alkaloides mit Ammoniak zur Trockne, so erscheint der Rückstand mehr oder weniger intensiv blau gefärbt, hat aber oft in seiner Mitte ein rötlichbraunes Feld. Soll er ganz blau werden, so muss NH_3 im Ueberschuss genommen werden. War nur sehr wenig Alkaloid vorhanden, so wird die Farbe grünlich. Die gefärbte Masse giebt mit Alkohol eine blaue Lösung, welche mit verdünnten Säuren rote Farbe und prachtvolle Fluorescenz annimmt. Die blaue (alkalische) Lösung zeigt im Spektrum in Rot, die rote (saure) in Gelb einen Absorptionsstreifen. 0,05 mg Alkaloid giebt noch das charakteristische Spektrum. Durch diese Reaktion, Physostigminblaureaktion genannt, konnte Schweder weniger als 0,05 mg Phys. noch nachweisen. Direkt mit dem Harne gelingt sie nur, wenn in 1 ccm Harn 0,25 mg Alkaloid enthalten ist. Bei kleineren Mengen wird der blaue Farbstoff durch die Harnsalze verdeckt. 2. Schüttelt man eine wässerige Phys.-Lösung mit Kali- oder Natronlauge,

so bildet sich beim längeren Schütteln ein roter Farbstoff, von Duquesnel Rubreserin genannt, der sich selbst überlassen allmählich grünlichblau und endlich wieder rötlichgelb wird. Durch Kochen wird er olivgrün, durch Schwefelwasserstoff farblos. Mit Hilfe dieser Reaktion konnte Schweder noch 0,03 mg Phys. in wässeriger Lösung oder direkt, falls dieser relativ farblos war, im Harn nachweisen. 3. Giebt man etwas Barytwasser zu einer Phys.-Lösung oder zu phys.-haltigem Harn, so entsteht zunächst eine weisse Fällung, welche bei stärkerer Konzentration schon in der Kälte, besonders beim Schütteln, in verdünntem Zustande beim Kochen und Schütteln sich rot färbt. Durch diese Reaktion konnte Schweder noch 0.05 mg Alkaloid deutlich nachweisen, und zwar direkt im Harn. 4. Löst man Kali chloricum in Salzsäure und setzt man dieser Lösung etwas Phys.-Lösung hinzu, so entsteht an der Berührungsfläche intensive Rotfärbung, welche aber beim Kochen alsbald verschwindet. Die Reaktion gelingt auch mit Harn. 5. Natriumamalgam rötet Phys.-Lösungen augenblicklich. Wie alle Alkalireaktionen, so eignet sich auch diese zum direkten Nachweis unseres Giftes im Harn oder Speichel. Die rote Lösung unterscheidet sich von der durch Kalilauge unter denselben Verhältnissen gewonnenen dadurch, dass sie mit Jodsäure intensive Violettfärbung giebt. 6. Mit Jodsäure färbt sich Phys.-Lösung nach längerem Stehen schön violett. 7. Phys. giebt mit Pikrinsäure einen amorphen Niederschlag, der aber einzelne zierliche Krystalldrusen, ähnlich denen bei Eseridin enthält. 8. Durch Kochen, selbst in neutraler Lösung, wird Physostigmin in Eseridin umgewandelt.

Identitätsreaktionen für Eseridin: 1. Die Physostigminblaureaktion ist auch für Eseridin gut brauchbar; nur tritt hier statt der blauen Farbe eine grüne auf. Diese Reaktion ist daher zugleich auch eine Unterscheidungsreaktion für beide Alkaloide. Nur ist sie bei Eseridin weniger empfindlich. 2. Bringt man zu einer Eseridinlösung einen Tropfen Goldchlorid, so entsteht eine gelbe Fällung, die nach einigen Sekunden plötzlich an der Oberfläche bläulichschwarz wird. Mit Hilfe dieser Reaktion, die sehr typisch ist, konnte von Schweder noch weniger als 0,05 mg Eseridin deutlich nachgewiesen werden, und zwar sogar im Harn direkt. 3. Träufelt man zu einigen Tropfen Eseridinlösung etwas Jodsäure, so färbt sich diese Mischung rötlichgelb und färbt Stärkekleister in konzentriertem Zustande tiefblau, in verdünntem violett. Diese Jodsäure-Stärkekleisterreaktion zeigt noch 0,1 mg Eseridin an, und zwar selbst im Harn. 4. Fällt man Eseridin mit Gerbsäure und giesst dann einige Tropfen Bromwasser dazu, so färbt sich diese Mischung grün. Diese Reaktion gelang noch mit 0,1 mg Eseridin. Harn hindert diese Reaktion nicht. 5. Ammoniakalische Silberlösung giebt sowohl mit Physostigmin als auch mit Eseridin zunächst eine weisse Fällung. Eseridin reduziert allmählich das Silber, Phys. nicht.

Lit. Cameron & Evans, Med. Times and Gaz. 15 oct. 1864, p. 406 (Verg.). — A. v. Bezold & Eug. Götz, Med. Cbl. 1867, Nr. 16. — Fraser, Transact. of the med. Soc. of Edinburgh 1867 (Beschreibung der Droge). — Holmes, Pharm. Journ. and Trans. [3] **9**, 1878—79, p. 913 (Beschreibung der Kalinüsse). — Eug. Pander, Beitr. z. Nachw. des Brucin, Emetin u. Physostigmin. Diss. Dorpat 1871. — Lingen, Pharm. Ztschr. f. Russl. Jg. **2**, p. 499 u. Jg. **4**, p. 35 (Verg.). — Harnack & Witkowski, Arch. exp. P. Bd. **5**, 1876, p. 401 (mit erschöpfender Lit.). — Harnack, ebenda Bd. **12**, 1880, p. 334. Vergl. ebenda Bd. **10**, p. 117; Bd. **13**, p. 379; Bd. **15**, p. 76; Bd. **19**, p. 295; Bd. **20**, p. 223; Bd. **21**, p. 358; Bd. **24**, p. 234; Bd. **27**, p. 79; Bd. **29**, p. 201; Bd. **30**, p. 97; Bd. **32**, p. 114; Bd. **33**, p. 160 u. 272; Bd. **34**, p. 218; Bd. **49**, p. 22; Bd. **50**, p. 110 u. 315. — Klemm, Bad. tierärztl. Mitteilungen 1884, Nr. 3. — Peyrani, Biol. Cbl. **3**, 1884, p. 760. — Eber, Pharm. Ztg. 1888, Nr. 65, p. 483; Berl. tierärztl. Wchschr. 1888, Nr. 40. — Dietrich Schweder, Ueber Eserin u. Eseridin. Diss. Dorpat 1889 (mit Lit.). — Dannemann, Diss. Kiel 1891 (vergleichende Versuche). — Leibholz, Vj. f. ger. M. [3 F.] Bd. **3**, 1892, p. 284 (Selbstmordversuch). — Fröhner, Toxikologie, p. 240. — Lewin, Nebenwirkungen, dritte Aufl. — Placzek, Virch. Arch. Bd. **173**, 1903, p. 172 (Verhalten der Pupille post mortem). — F. Coenders, Vergleich zwischen Arekolin- u. Physostigminwirk. beim Tier. Diss. Giessen 1904. — J. Pal, Cbl. f. Phys. 1900, H. 10 vom 18. Aug. — G. G. Speer, Ther. Gaz. 1904, p. 443 (2 Verg. durch sehr kleine Dosen). — W. Heubner, Arch. exp. P. Bd. **53**, 1905, p. 313. — H. Beckurts, Ap.-Ztg. 1905, p. 670. — A. Matthews & H. Brown, Americ. Journ. of Phys. 1904, p. 173. — C. Wild, Pharm. Ztg. 1905, p. 208 (Eserinöl empfohlen). — R. Magnus, Pflüg. Arch. Bd. **108**, 1905. — K. Kress, ebenda Bd. **109**, 1905.

Anhang. 1. Von den **Nebenalkaloiden** des Physostigmins in der Kalabarbohne ist das von Ogiu in meinem Institute untersuchte **Isophysostigmin** an erster Stelle zu nennen. Es ist in dem in Aether unlöslichen Teile des alkoholischen Extraktes der Bohnen enthalten. Es scheint dieselbe prozentische Zusammensetzung wie Physostigmin zu haben. Die Wirkung des neuen Alkaloides auf Frösche ist von der des Physostigmins nicht verschieden; für Warmblüter erwies sich das Isophysostigmin als noch stärker wirksam als das Physostigmin; die Unterschiede sind meist nur quantitativer Natur. Das in der Droge ebenfalls zum Teil präformiert vorhandene vorhin schon erwähnte **Eseridin** wirkt umgekehrt qualitativ viel schwächer als Physostigmin. Ob ein **Kalabarin** in der Droge enthalten ist, ist mir sehr zweifelhaft, da ich es nie finden konnte. Es soll strychninartig wirken.

Lit. Ogiu, Ther. der Gegenwart 1904, p. 492. — Beckurts l. c. — Heubner l. c. (er schreibt die Strychninwirkungen einer besonderen Modifikation des Physostigmins zu).

2. Die in Brasilien als Purgans, Emeticum etc. seit alters benutzte, als Manaca bezeichnete Wurzel der Brunfelsia Hopeana Benth. s. Franciscea uniflora Pohl (Solanac., Gruppe Salpiglossideae) enthält nach Lenardson und nach Brandl neben einer Schillersubstanz die beiden Alkaloide **Manacin** $C_{22}H_{33}N_2O_{10}$ und **Manacein** $C_{15}H_{25}N_2O_9$. Das letztere ist ein Spaltungsprodukt des ersteren. Daneben entsteht der zum Teil auch präformiert vorhandene Schillerstoff, den Brandl als Aesculetin (vergl. Bd. I, S. 141) erkannt hat. Beide Alkaloide wirken gleichartig und zwar ähnlich wie Physostigmin, das Manacein aber viel schwächer als das Manacin.

Lit. Lenardson, Ueber die rote Manaca. Diss. Dorpat 1883. — Brandl, Z. f. Biol. Bd. **31**, 1895, p. 251.

3. In den schon S. 594 erwähnten Presskuchen der Bucheckern, d. h. der Früchte der Rotbuche, Fagus silvatica L. (Cupuliferae), soll sich ein Alkaloid, das **Fagin**, finden, welches bei Pferden eine Vergiftung veranlasst, die teils der durch Physostigmin, teils der durch Cicutoxin ähnlich ist. Zunächst zieht sich der Darmkanal wie bei Physostigmin kolikartig zusammen, dann kommt heftigste Erregung des Gehirns mit Tobsucht und cicutoxinartigen Krämpfen, auf welche eine Lähmung der Extremitäten folgt. Schweine sind gegen das Gift ganz immun und Rinder wenigstens recht unempfindlich. Auf chemischem Wege ist die Existenz des Fagins noch nicht genügend sicher erbracht; wohl aber ist die Anwesenheit von Cholin, welches bei der Destillation mit Kalk Trimethylamin liefert, in den Bucheckern erwiesen. Ich werde über diese beiden Stoffe weiter unten zu reden haben.

Lit. Fröhner, Toxikologie p. 245.

22. Cicutoxin.

Aet. und **Stat.** Mit Conium verwechselt der Anfänger bisweilen den in Fig. 128 dargestellten Wasserschierling, Cicuta virosa (Umbelliferae), welcher am Rande von Gräben, Flüssen, Teichen und Seen

in ganz Nordeuropa häufig ist und nicht selten Intoxikationen veranlasst, so dass z. B. allein in Deutschland im Jahre 1890 zwei letale Fälle, 1892 fünf und 1905 wenigstens ein Fall (Mecklenburg) mit tödlichem Ausgang vorgekommen sind. Allerdings werden diese Fälle meist nicht ärztlich publiziert und entziehen sich so der Statistik, so dass Falck bis 1880 nur 31 Fälle aus der Literatur mit 45% Mortalität sammeln konnte. In Italien starb 1893 ein Mann an Extractum Cicutae, welches ihm statt Farnkrautextrakt innerlich verabfolgt worden war. In Montana starben 1900 vier Menschen, welche die Wurzel dortiger Schierlingsarten gegessen hatten. In demselben Jahre und Lande starben binnen 2 Monaten 30 Kühe und 5 Schafe, welche das Kraut des Wasserschierlings gefressen hatten. Der giftigste Teil der Pflanze ist das knollige Rhizom, meist von Laien als Wurzel bezeichnet, welches eirund oder walzenförmig ist und auf dem senkrechten Durchschnitt etwa zehn unregelmässig viereckige, fast parallel übereinander stehende Fächer enthält. Die Sekretgänge der Wandungen dieser Fächer sind mit einem intensiv gelben, stinkenden, sehr giftigen Safte gefüllt. Die Giftigkeit desselben beruht auf dem von Böhm isolierten und von Takayama kürzlich weiter studierten zähflüssigen Harz, Cicutoxin, während das gleichzeitig in der Pflanze enthaltene ätherische Oel, welches aus Cicuten $C_{10}H_{16}$ besteht, für Warmblüter relativ unwirksam ist. Da die Pflanze petersilienartig schmeckt und ihre Blätter vom Unkundigen für Petersilie gehalten werden können, so ist zu Verwechslungen genügend Anlass geboten. In Nordamerika kommen noch andere Spezies, z. B. Cicuta maculata und Cicuta bulbifera, vor, welche ganz wie unser Wasserschierling wirken. In Japan wird Cicuta villosa zu Mord und Selbstmord benutzt.

Fig. 128.

Cicuta virosa.
1 verdicktes Rhizom mit durch Schnitt eröffneten Querfächern. 2 Blatt. 3 Stengelquerschnitt, eine grosse Höhlung zeigend. 4 Stengel mit Blüten- und Fruchtstand.

Wirk. Das Cicutoxin ist der toxikologisch wichtigste Repräsentant der sogen. Pikrotoxingruppe. Alle hierher gehörigen Gifte wirken nach Böhm bei Fröschen auf das im verlängerten Marke gelegene Krampfcentrum und auf das vasomotorische, das respiratorische Centrum und auf das Herzvaguscentrum reizend ein. Gottlieb zeigte, dass bei Warm- und Kaltblütern in untergeordnetem Grade auch die motorischen

Centra des Rückenmarkes miterregt werden. Eine von Takayama in meinem Institute gefundene Wirkung auf Blutkörperchen (Hämolyse) und Blutfarbstoff (Kathämoglobinbildung) hat bis jetzt nur theoretisches Interesse.

Sympt. An Menschen sah man Uebelkeit, Erbrechen, kolikartige Schmerzen im Unterleibe, Herzklopfen, Taumeln, Bewusstlosigkeit, manchmal recht rasch, manchmal aber langsam eintreten. Sodann kommt es zu furchtbaren epileptiformen Krämpfen, Zähneknirschen, Schaumabsonderung im Munde. Die Pupillen sind weit, der Puls hart und verlangsamt, die Respiration mühsam, der Leib hart, gespannt. Bei Säugetieren ist das Vergiftungsbild ganz analog; bei Fröschen bleibt das Herz in centraler Reizungsdiastole stehen, schlägt aber nach Vagusdurchschneidung sofort weiter. Ferner tritt ein charakteristischer Schrei auf. Die Symptome ähneln bei Fröschen sehr den bei Baryt (S. 238) beschriebenen. Der Tod tritt beim Menschen meist rasch, spätestens nach 10—12 Stunden ein. Nur bei dem oben erwähnten Manne, welcher Wasserschierlingextrakt eingenommen hatte, erfolgte er erst nach 82 Stunden. Bei Pferden, denen 500 g getrocknetes pulverisiertes Schierlingskraut gefüttert worden war, sah Krause nach 2 Stunden Appetitsverlust und Kolik, nach 4 Stunden Tympanitis, Betäubung, Pupillenerweiterung, Herzklopfen, nach 6 Stunden krampfhafte Bewegungen der Gliedmassen und des Unterkiefers und nach 15 Stunden unter allgemeinen Konvulsionen den Tod eintreten. Bei Fröschen hält die Cicutoxinverg. nach Takayama 7—23 Tage an, was für den Nachw. dieses Giftes sehr vorteilhaft ist.

Sekt. Der Befund ist meist negativ; höchstens finden sich einzelne bei den Krampfanfällen entstandene Ekchymosen sowie die Erscheinungen der Erstickung, da der Tod durch Atemlähmung erfolgt. Bei Tieren, welche grosse Mengen der Pflanze gefressen haben, können sich leichte Reizungserscheinungen des Magendarmkanales finden.

Ther. Energische Entleerung des Magens; Chloroformierung während der Anfälle; Chloralhydrat.

Nachw. Dekokte des Cicutarhizoms fluorescieren prachtvoll, was nach Böhm auf einem Gehalt an Umbelliferon (vergl. Bd. I, S. 141) beruht. Zum Zweck des Nachw. von Cicutoxin schüttelt man nach Dragendorff erst mit Petroläther aus, wodurch das Oel, und sodann mit Aether, wobei das Cicutoxin gewonnen wird, das durch den Versuch am Frosch in Ermangelung chemischer Spezialreaktionen identifiziert wird. Takayama hat zum Nachw. des Cicutoxins folgende Reaktionen empfohlen. Eine konz. Lösung des Cic. in Phenol oder Phenoläther (3 + 1) zeigt bei Zusatz von konz. Schwefelsäure im Uhrglas eine schön grüne Farbe, der sich nach aussen Blau und Violett anschliessen. Träufelt man eine Chloroformlösung des Cic. in konz. H_2SO_4, so zeigt das Spektroskop erst einen Streifen bei D, später weiter nach rechts. Auch bei Zusatz der H_2SO_4 zu anderen Lösungsmitteln treten Streifen auf. Cic. in Substanz giebt mit konz. H_2SO_4 prachtvolle Violettfärbung. — Das Cic. ist eine Harzsäure und bildet wasserlösliche Salze, wenn man es mit verdünnten Alkalien verreibt. Beim Abkochen der Wurzel mit Wasser geht allerdings das Gift auch bei saurer Reaktion in Lösung. Das freie Cic. löst sich ausser in Aether auch in Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Eisessig, Alkohol. Seine Menge im frischen Rhizom beträgt 0,2%, im getrockneten 1,5%.

Lit. A. Störk, Abhandlung, worin erwiesen wird, dass der Schierling Cicuta nicht nur innerlich ganz sicher gegeben werden könne, sondern auch zugleich ein sehr nützliches Mittel in vielen Krankheiten sei, welche bisher für un-

heilbar ausgegeben worden. Aus dem Lateinischen von L. J. Heyden. Wien 1761, 2 Teile. — Van Ankum, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **105**, 1868, p. 151. — Simon, Annalen d. Chem. und Pharm. Bd. **31**. — Polex, Arch. der Pharmazie [2. Reihe] Bd. **18**. — Trojanowsky, Dorpater med. Ztschr. Jg. **5**, 1874, Heft 3. — Wikszemski, Beitr. z. Kenntnis der giftigen Wirk. des Wasserschierlings. Diss. Dorpat 1875. — R. Boehm, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1875, p. 216 u. Bd. **5**, 1876, p. 279. Vergl. auch ebenda Bd. **34**, p. 259. — Pharm. Rundschau 1895, Nr. 5, p. 102. — Fröhner, Tox. p. 224. — V. K. Chesnut, Some poisonous plants of the Northern stock ranges. Jearbook of Departm. of Agriculture for 1900 (mit Abb. von Cicuta vagans, Cic. occidentalis u. Cic. Douglasii). — M. Takayama, Mitteilungen der Med. Ges. zu Tokio Bd. **17**, 1903, H. 6, p. 2. Eine Fortsetzung dieser Arbeit ist unter der Presse.

Anhang. Die durch safrangelben Milchsaft ausgezeichnete, in Südeuropa, Frankreich und Holland einheimische, aber bei uns fehlende Safranrebendolde, Oenanthe crocata (Umbelliferae), enthält neben einem lokal entzündungerregenden unbekannten Prinzipe das **Oenanthotoxin** $C_{33}H_{42}O_{10}$, welches nach Pohl mit dem Cicutoxin entweder identisch ist oder ihm doch wenigstens sehr nahe steht. Die Verg. durch diese Pflanze ist häufiger als die durch Wasserschierling.

Lit. Pohl, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 259.

23. Pikrotoxin und Pikrotoxinin.

In den Kokkelskörnern, Cocculi indici, d. h. den Früchten von Menispermum Cocculus L. s. Anamirta paniculata Col. (Menispermeae) und von einigen verwandten Pflanzen findet sich neben dem nur spärlich vorhandenen ungiftigen und unlöslichen Anamirtin oder Cocculin das seit 1820 bekannte Pikrotoxin, welches beim langen Kochen mit der 20fachen Menge Benzol merkwürdigerweise in Pikrotoxinin und Pikrotin

$$\underset{\text{Pikrotoxin}}{C_{30}H_{34}O_{13}} = \underset{\text{Pikrotoxinin}}{C_{15}H_{16}O_6} + \underset{\text{Pikrotin}}{C_{15}H_{18}O_7}$$

zerlegt wird. Kocht man beide Spaltungsprodukte im molekularen Verhältnis in Wasser, so wird das Pikrotoxin regeneriert.

Aet. Vergiftungen mit den Körnern waren früher nicht gerade selten, besonders technische, da sie dem Bier, so z. B. dem englischen, zugesetzt wurden, um es berauschender zu machen; ferner infolge ihrer Anwendung (mit Käse, Mehl etc.) als Fischköder. Die dadurch betäubten und getöteten Fische hielt man nämlich früher für unschädlich, während es sich herausgestellt hat, dass besonders solche, die dem Gift länger widerstehen, wie z. B. Barben, die also mehr Gift resorbieren, auch beim Genusse schädliche Folgen haben. Auch einige medizinale Fälle sind bekannt, veranlasst z. B. durch die früher übliche Anwendung des Pulvers der Kokkelskörner als Umschläge bei Kopfgrind sowie durch die innerliche Verwendung der Tinctura Cocculi. 1896 beschrieb Menko eine schwere Verg., welche durch Anwendung der Körner als Abortivum herbeigeführt wurde. Auch als Mittel gegen Nachtschweisse ist das Pikrotoxin empfohlen worden und hat bei Phthisikern, welche gegen dieses Mittel besonders empfindlich sind, wie ich selbst konstatieren konnte, zu Anfällen von Zuckungen Anlass ge-

geben. Im übrigen fand ich, dass es bei unrichtiger Dosierung eher Schweisse hervorruft als solche beseitigt.

Die **Dos. let.** ist sehr gering; in einem Falle töteten schon 2,4 g der Samen. Auch Vergiftung durch reines Pikrotoxin ist bereits vorgekommen.

Wirk. Das Pikrotin fand ich ungiftig, das Pikrotoxinin noch intensiver wirkend als das Pikrotoxin. Dieses steht in seiner Wirkung zwischen Cicutoxin und Strychnin; es ist keineswegs, wie man früher glaubte, kein Spinalgift. Spezifisch für dieses Gift sind inkoordinierte Motilität, Schwimmbewegungen, sodann dieselben Krämpfe wie bei Cicuta, d. h. epileptiforme mit starker Sekretion schaumigen Speichels. Nach Halsmarkdurchschneidung treten ebenfalls noch Zuckungen der Glieder ein, wodurch die Mitbeteiligung des Rückenmarks erwiesen ist (Luchsinger, Gottlieb). Die Körpertemperatur wird nicht erhöht, sondern erniedrigt. Die Blutkörperchen werden bei direktem Kontakt gelöst.

Sympt. Besonders empfindlich gegen unser Gift sind, abgesehen vom Frosch, die Crustaceen. So bewirken nach H. de Varigny bei der Seekrabbe (Carcinus maenas) noch Dosen von 0,01 mg Kontraktur aller Glieder, während Strychnin und Brucin auf diese Tiere nur sehr wenig wirken. Beim Menschen beobachtet man Erbrechen, Durchfall, Beschleunigung oder Verlangsamung des Pulses, Abschwächung der Respiration, Eingenommenheit des Kopfes, Betäubung, Zittern, Zuckungen der Muskeln, konvulsivische Erschütterungen des Körpers, manchmal Tetanus, besonders klonische Krämpfe, Speichelfluss, Schweissausbruch, Delirien. In dem Falle von Menko kam es zu epileptisch-tetanischen Anfällen; die Pupillen waren auch in den Pausen stark erweitert.

Verl. Günstiger Ausgang unter allmählichem Aufhören der Krämpfe ist selten; auch im ungünstigen Falle lassen die Krämpfe zwar nach, machen aber einer Lähmung der Gliedmassen Platz; der Puls und die Respiration werden langsam, und unter allgemeiner Paralyse erfolgt der Tod meist erst in einigen Stunden. In einem 1891 von Shaw beschriebenen Falle war der Verlauf ein äusserst stürmischer. Ein Mann, der Kokkelskörnertinktur eine Woche lang in kleinen Dosen und dann einmal in grösserer Dose genommen hatte, bekam Schwindel, Uebelsein und sehr bald einen Krampfanfall, der ihn zu Boden schleuderte. Es folgten weitere tonische und klonische Krämpfe mit Bewusstlosigkeit, und 30 Minuten nach dem Einnehmen erfolgte der Tod.

Die **Sekt.** giebt keine charakteristischen Befunde, höchstens finden sich Hyperämie des Gehirns, der Lungen, Schlaffheit des Herzens, Hyperämie der Speicheldrüsen.

Die **Ther.** ist wie bei Cicutavergiftung. Prophylaktisch sei man mit der Medikation des reinen Pikrotoxins sehr vorsichtig und verbiete strengstens nicht nur den Zusatz desselben zu Bier an Stelle des Hopfens, sondern auch die Benutzung der Körner zum Fischfang.

Nachw. Die nach Dragendorff gewonnenen Organextrakte kann man mit neutralem Bleiacetat reinigen, da das Pikr. davon nicht gefällt wird. Das mit H_2S entbleite Filtrat wird mit Benzin oder Petroläther weiter gereinigt und sodann

sauer mit Amylalkohol oder Chloroform ausgeschüttelt, wobei das Pikr. übergeht. Mit Aether lässt es sich nur sehr schlecht ausschütteln. Dragendorff & Chlopinsky fanden es auf diese Weise in Leber, Harn und Blut vergifteter Katzen wieder. In Wasser ist das Pikr. nur beim Kochen reichlich löslich. In NH_3 löst es sich leicht. Es dreht links, falls es in Alkohol gelöst wird. Es reduziert alkalische Kupfersulfatlösung. Konz. Schwefelsäure löst es mit Orangefarbe, die durch eine Spur Kaliumdichromat in Violett übergeht. Mischt man Pikr. mit der dreifachen Menge Salpeter, durchfeuchtet das Gemisch mit konz. Schwefelsäure und setzt NaOH im Ueberschuss zu, so tritt eine intensive Rotfärbung ein (Reaktion von Langley). Uebergiesst man eine Spur Pikr. mit einem Tropfen einer 20%igen Lösung von Benzaldehyd in abs. Alkohol und setzt einen Tropfen konz. H_2SO_4 ohne Umrühren zu, so tritt eine violette Färbung ein (Reaktion von Melzer). Anisaldehyd färbt unter gleichen Umständen indigblau (Reaktion von Minovici).

Lit. Tschudi, Die Kokkelskörner und das Pikrotoxin. St. Gallen 1847. — Ph. Falck, Deutsche Klinik 1853, p. 47. — Röber, Arch. An. u. Phys. 1869, p. 38. — Planat, Bullet. gén. de thér. 1875. — H. Köhler, B. kl. W. 1867, Nr. 47. — Chlopinsky, Der forens. chem. Nachw. des Pikrotoxins. Diss. Dorpat 1883. — Dragendorff, Pharm. Ztschr. f. Russland 1884. — E. Löwenhardt, Giebels Ztschr. f. d. ges. Naturwiss. Bd. **35**, 1880, p. 535 (bespricht auch die ältere chem. Lit.). — Barth & Kratschy, Wiener Monatshefte f. Chem. Bd. **1**, 1880, p. 99. — E. Schmidt, Annalen der Chem. Bd. **222**, 1884, p. 313 (mit Tierversuchen von mir). — R. Palm, Z. f. anal. Chem. Bd. **24**, 1885, p. 556. — H. de Varigny, Journ. de l'anat. et de phys. **25**, p. 187. — Paul Siegl, Zur Kenntnis der Wirk. des Pikrotoxins. Diss. Kiel 1891. — Th. Keck, Zur Wirk. des Pikrotoxinins. Diss. Kiel 1891. — Ed. Shaw, Med. News 12 july 1891, p. 38 (Tod durch Tinct. Cocculi). — M. Köppen, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1891, p. 327. — R. Gottlieb, ibid. Bd. **30**, 1892, p. 21. — J. Kossa, Ungar. Arch. f. Med. Bd. **1**, 1892, p. 1 u. Bd. **2**, p. 24. — W. Hochheim, Ueber die temperaturerniedrigende Wirkung krampferregender Gifte. Diss. Halle 1893. — W. Brockmann, Ueber Pikrotoxin u. Pikrotoxinin. Diss. Kiel 1893. — Menko, Ther. Mh. 1896, p. 111. — H. Melzer, Z. f. anal. Ch. Bd. **37**, 1898, p. 345. — H. Kreis, Chem.-Ztg. 1899, p. 22 (über die Melzersche Reaktion). — Minovici, Ap.-Ztg. 1901, p. 142. — E. Harnack, Arch. exp. P. Bd. **45**, 1901, p. 456. — Hayaschi, ebenda Bd. **50**, 1903, p. 247.

Anhang. Das in der Coriaria myrtifolia (Coriarieae) enthaltene 1. **Coriamyrtin** wirkt in jeder Beziehung wie Pikrotoxin. Dasselbe gilt vom 2. **Digitaliresin**, 3. **Toxiresin** und 4. **Oleandresin**, d. h. von drei Spaltungsprodukten, welche sich aus den wirksamen Bestandteilen verschiedener weiter unten noch zu besprechenden Arten von Digitalis und Nerium nach Schmiedeberg bilden können, wenn diese Glykoside mit Säuren oder durch Bakterien unvollkommen zersetzt werden. Das Coriamyrtin hat Schmiedeberg zu therapeutischer Verwendung empfohlen, jedoch ist ihm in den meisten Fällen der Kampfer vorzuziehen.

Lit. Schmiedeberg, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1875, p. 31 u. 41. — H. Perrier, ebenda Bd. **4**, 1875, p. 191. — Schmiedeberg, ebenda Bd. **16**, 1882, p. 153. — Köppen, ebenda Bd. **29**, 1891, p. 327. — Hayaschi, ebenda Bd. **50**, 1903, p. 247.

5. **Tutin** nennen Easterfield & Aston ein Glykosid, welches in den drei neuseeländischen Pflanzen Coriaria ruscifolia, Cor. thymifolia und Cor. angustissima enthalten ist und die Formel $C_{17}H_{20}O_7$ hat. Es bildet wasserlösliche Krystalle. In Chloroform ist es weniger löslich als in Aether. Die Wirkung ist der des Coriamyrthin ähnlich, nur ist sie langsamer und schwächer.

Lit. Th. H. Easterfield & B. Cr. Aston, Proceedings Chem. Soc. **16**, 1901, p. 211; Journ. Chem. Soc. **79**, 1901, p. 120.

6. Das in verschiedenen Teilen, namentlich aber in der Wurzel der japanischen Kermesbeere, Phytolacca acinosa, sowie wohl auch in der uns bekannteren Phytolacca decandra (Phytolacceae) enthaltene **Phytolaccotoxin** wirkt nach Kashimura wie Pikrotoxin.

Lit. Kashimura, Pharm. Journ. and Trans. 1891, p. 1170.

7. In den Früchten des als Verfälschung des Sternanises (Illicium verum) bisweilen im Handel vorkommenden Illicium parviflorum und Illicium religiosum (Magnoliaceae), den sogen. Sikimifrüchten, kommt eine neutrale Substanz, das **Sikimin** vor, welche ganz ähnlich wirkt wie das Pikrotoxin und dadurch schon oft zu Vergiftungen Anlass gegeben hat. Mehrere Fälle von Verg. durch Sternanis, die Delotte und Lamarque neuerdings beschrieben haben, machen den Eindruck, dass Illicium religiosum beigemischt war. Barral studierte die Wirkung an Hunden, denen er das wässerige Dekokt der Samen eingab. Die Tiere zeigten typische Pikrotoxinsymptome und starben unter epileptiformen Anfällen. Die **Sekt.** ergab in den Lungen Anschoppung, Oedem und Ekchymosen, sowie starke Blutüberfüllung des Pylorus, der Nieren, der Leber und des Gehirns.

Mit dem Sikimin darf nicht das **Skimmianin** verwechselt werden, welches Honda aus der Skimmia japonica Thunb. (Rutaceae) dargestellt hat. Dieses für uns ferner liegende Gift ist ein Alkaloid, welches die Formel $C_{32}H_{29}N_3O_8$ hat und mit Fröhdes Reagens sich blau färbt. Es erzeugt an Froschmuskeln Starre und erhöht bei Eskulenten die Reflexerregbarkeit.

Lit. E. Barral, Prov. méd. 1889, Nr. 34. — Delotte, Nice Médical 1901, Nr. 11. — Lamarque, Journ. de méd. de Bordeaux 1904, Nr. 15.
Eykman, Chem. Ber. Jg. 17, 1884, p. 440. — Honda, Arch. exp. P. Bd. 52, 1904, p. 83.

8. **Piperidon, Hexanonisoxim, Suberonisoxim** und höchstwahrscheinlich auch das **Pyrrolidon** wirken am Frosch wie an der Maus krampferregend und gehören nach Jacobj, Hayaschi und Szubinski zur Gruppe des Pikrotoxins. Die Giftigkeit steigt mit der Grösse des Ringes. Näheres über diese und andere Oxime muss im Original nachgelesen werden.

Lit. C. Jacobj, Hayaschi und Szubinski, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 199.

24. Santonin.

Als Zittwersamen, Semen Cinae oder richtiger Flores Cinae, bezeichnet man die noch nicht aufgeblühten Blütenköpfchen gewisser Artemisiaarten (Compositae), welche in Algier, namentlich aber in Turkestan einheimisch sind und dort wild in ungeheuren Mengen beschafft werden können. Die in Turkestan in Betracht kommende Art ist Artemisia Cina Berg oder Artemisia maritima L. var. Stechmanniana Besser. Die Pflanze ist im Juli am reichsten an Santonin, enthält im September aber nichts mehr davon. Die rechtzeitig gesammelte Droge enthält bis 2% Santonin $C_{15}H_{18}O_3$ neben etwas Artemisin $C_{15}H_{18}O_4$ und einer dem Santonin ungefähr gleichen Menge

von Zittwersamenöl, Oleum Cinae aethereum, welches hauptsächlich aus Cineol besteht. Das Santonin ist das Lakton der Santoninsäure $C_{15}H_{20}O_4$ und ein Derivat des Naphtalins.

Aet. u. Stat. 1883 wurde in Orenburg und 1884 in Tschimkent je eine Fabrik für Santonin errichtet. Bis dahin fabrizierte hauptsächlich die Firma Merck in Darmstadt das Mittel, welches in allen Ländern gegen Spulwürmer innerlich, meist in Form von Wurmplätzchen oder Zeltchen, eingenommen wird. Der Verkauf des recht giftigen Präparates geschieht leider keineswegs nur auf Rezept hin, sondern sehr lax, so dass die meisten Laien diese Plätzchen für ganz ungiftig halten. So erklärt es sich, dass immer von Zeit zu Zeit wieder Vergiftungen vorkommen, die teils auf zu hoher von den Angehörigen gereichter Dosis gegen Würmer, teils darauf beruhen, dass von einer früheren Wurmkur her irgendwo ein Tütchen oder Schächtelchen mit Wurmplätzchen stehen geblieben ist, die später einem Kinde als willkommene Beute in die Hände fällt und deren Inhalt sofort verzehrt wird.

Wirk. Die Empfindlichkeit der Menschen gegen Santonin ist sehr verschieden. Wahrscheinlich hat die verschiedene Füllung des Magendarmkanals auf die Schnelligkeit der Resorption und dadurch auf die Stärke der Wirkung einen grossen Einfluss. Weiter kommt es auf das Alter der Person an. In dieser Beziehung sind die Versuche, welche Fröhner an Haustieren von verschiedenem Alter angestellt hat, von grosser Wichtigkeit. Danach sind Säuglinge (pro kg gerechnet) hundertmal empfindlicher und halberwachsene Tiere noch zwei- bis viermal empfindlicher als ausgewachsene Tiere. Erst unter Berücksichtigung dieser Thatsache wird es verständlich, dass einzelne Autoren bei Tieren nach erheblichen Dosen nur sehr unbedeutende Wirkungen sahen; ja Wedekind sagt noch 1904 mit Beziehung auf die Angaben von Harnack geradezu: „Ob das Santonin für Tiere giftig ist, lässt sich aus den bisherigen Beobachtungen über diesen Gegenstand nicht mit Sicherheit entnehmen.“ Ein 10jähriger Hund von 6 kg Gewicht zeigte nach 10 g Santonin (d. h. nach 1,7 g pro kg) keine erheblichen Störungen, während ein 6 Wochen alter von 3 kg Gewicht durch 0,06 g (d. h. durch 0,02 g pro kg) schwer vergiftet wurde. Die Dos. let. für ein ausgewachsenes Schaf betrug 2 g pro kg Körpergewicht. Bei wiederholter Darreichung an erwachsene Tiere reicht auch die vorher vermutlich letale Dose bei weitem nicht mehr aus, sie ernstlich krank zu machen, denn es tritt Gewöhnung an das Mittel ein. So erhielt eine Kuh im ganzen beinahe 2000 g Santonin (zuletzt 3 g pro kg), ohne zu sterben. So erklärt es sich, dass die Kühe und Pferde der Kirgisen, wie mir von Augenzeugen berichtet wurde, die Wurmsamenpflanze ohne Schaden jahraus jahrein fressen. Dieses Immunisieren lässt sich nicht nur an Pflanzenfressern, sondern auch am Hund erreichen. — Die hundertmal grössere Empfindlichkeit ganz junger Tiere ist insofern von besonderem Interesse, als das Santonin wie die Substanzen der Pikrotoxingruppe ein Krampfgift ist. Ich werde weiter unten zeigen, dass bei zwei sehr typischen Krampfgiften, beim Cytisin und Strychnin, umgekehrt neugeborene Tiere ungemein viel resistenter sind als erwachsene. Es ist der Mühe wert, zur Erklärung dieses Problems eingehende mit anatomischen Unter-

suchungen verbundene Untersuchungen anzustellen. Die Santoninkrämpfe können den epileptischen nach Turtschaninow und Unverricht sehr ähnlich sein. Schon aus diesem Grunde schien es wahrscheinlich, dass der Angriffspunkt des Giftes in der Hirnrinde zu suchen sein würde, verlegt doch die Mehrheit der Neurologen den Ursprung der genuinen Epilepsie in die Hirnrinde. Und wirklich, es liess sich für die Santoninkrämpfe direkt nachweisen, dass dieselben im Cortex cerebri zu stande kommen. Die Erregbarkeit der Hirnrinde für elektrische Reize wird durch unser Gift gesteigert. Exstirpierte ferner Turtschaninow Hunden die beiden Gyri sigmoidei, so traten die Santoninkrämpfe nicht ein, ebensowenig entwickelten sie sich nach Hirnschenkeldurchtrennung. Wurde Hunden nur die eine motorische Sphäre genommen, so traten die Santoninkrämpfe dennoch in beiden Vorder- und Hinterbeinen auf, ein Beweis für die Richtigkeit der Unverrichtschen Theorie, dass eine Hirnrinde beide Körperhälften mit Krampfimpulsen zu versorgen vermag. Wurde endlich einem Tier vor der Santonindarreichung das Rückenmark in der Höhe des letzten Brustwirbels durchtrennt, so traten die Santoninkrämpfe in den Vorderbeinen, aber nicht mehr in den Hinterbeinen in Erscheinung. Alle diese Thatsachen sprechen dafür, dass die Santoninkrämpfe durch Reizung der Hirnrinde zu stande kommen. Allein nicht nur in epileptiformen Anfällen äussert sich die Santoninvergiftung, sondern es tritt noch eine Reihe anderer nervöser Reizsymptome auf. Da ist z. B. das sogen. „blitzartige Zusammenfahren des ganzen Körpers". Dieses Symptom kommt auch nach Ausrottung beider Gyri sigmoidei oder nach Hirnschenkeldurchschneidung noch zu stande. Da es aber nach Rückenmarksdurchschneidung in den unterhalb der Durchschneidungsstelle gelegenen Körperteilen fortfällt, so schliesst Turtschaninow wohl mit Recht, dass die Ursprungsstelle des Symptoms in der Medulla oblongata gelegen sein muss. Vielleicht spielt hierbei das Nothnagelsche Krampfcentrum eine Rolle. Die Ansicht von Luchsinger, dass auch das ganze Rückenmark vom Santonin mit erregt wird, konnte Turtschaninow nicht bestätigen, während Fröhner sagt, dass das Santonin die Kerne des VII., III., IV., VI. und V. Gehirnnerven und das Rückenmark reizt. Bei Rind, Kalb und Pferd macht das Mittel nach Fröhner einen 12—24stündigen ununterbrochenen Schlaf, während die Excitationserscheinungen zurücktreten. Hier herrscht also die Lähmung des Gehirns vor.

Von häufigeren **Sympt.** bei Menschen ist die selbst bei arzneilichen Dosen meist vorhandene Xanthopsie sowie eine Gelbfärbung des Blutserums, bisweilen auch Chromocholie zu merken, die zu einem scheinbaren Ikterus führt. Infolge der Xanthopsie wird Weiss für Gelb und Blau für Grün gehalten. Im Initialstadium kommt Violettsehen vor. Auch Aphasie ist beobachtet. Man ersieht daraus, dass wohl nicht nur die motorische Zone des Grosshirns von dem Gifte affiziert wird. Dazu passt, dass auch Hallucinationen, Benommenheit, Schwindel, Flimmern vor den Augen, Geruchs- und Geschmacksempfindung, Pupillenerweiterung, Uebelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Dyspnöe und Pulsverlangsamung beobachtet worden sind. Nach einem Berichte von Heim nahm ein 7jähriges Mädchen 8—9 Trochisci Santonini zu je 0,05 g Santonin und bekam Schwindel, Kopfschmerz, Be-

täubung, Pulsverlangsamung, Mydriasis, Gelbfärbung der Augenbindehäute und des Harnes sowie bedrohliche Zuckungen. Aber es erfolgte Genesung. Nach einem anderen Berichte von Aronsohn nahm ein 2jähriger Knabe 11 Trochisci zu je 0,03 g Santonin zu sich und bekam nach einer Stunde Rausch, klonische Krämpfe, Bewusstlosigkeit, Erbrechen, Mydriasis, Pulsverlangsamung; nach 3stündigem Schlafe trat reichliche Diurese ein. Der Harn war intensiv gelb und hatte einen gelben Bodensatz. So auch noch in der folgenden Nacht. Nach Harnack & Hochheim kann man bei jungen Kaninchen deutlich schon vor dem Krampfstadium eine temperaturerniedrigende Wirkung des Santonins bezw. des santoninsauren Natriums wahrnehmen, welche durch Erweiterung der Hautgefässe zu stande kommt. Nach Tollens kommt diese Temperaturerniedrigung auch an Kaninchen mit Wärmestich zu stande. Gleichzeitig steigere das Mittel das Atemvolumen und mache Leukocytose, so dass seine Anwendung bei Tuberkulose indiziert sei. Ein Unterschied in der Wirkung des Santonins und des santoninsauren Natriums besteht nur insofern, als nach dem Einnehmen des Santonins sich im Darm erst langsam die Umwandlung des Laktons in die Säure vollzieht; es vergeht daher eine gewisse Zeit bis zum Eintritt der Wirkung. Nach Jaffé kann das Santonin bei Hunden Hämaturie hervorrufen; Eiweissharn ist auch bei Menschen vereinzelt wahrgenommen (H. Cramer). Auch Milzschwellung und Parese der unteren Extremitäten ist in einzelnen Krankenberichten erwähnt.

Sekt. Gelbfärbung des Blutserums und der verschiedensten Organe sowie Hyperämie des Gehirns und seiner Häute sind oftmals beim Tierversuche beobachtet. Vereinzelt kamen auch punktförmige Blutaustritte infolge der heftigen Krämpfe vor.

Nachw. Sehr eigentümlich ist das physiologisch-chemische Verhalten des Santonins im Tierkörper. Es wird nämlich nach Jaffé teilweis zu Santogenin, d. h. zu einer molekularen Verbindung von Mono- und Dioxysantonin $C_{15}H_{18}O_4 + C_{15}H_{18}O_5$. Natriumamalgam erzeugt aus Santogenin in alkalischer Lösung ein Reduktionsprodukt, das sich in konz. Schwefelsäure intensiv kirschrot färbt. Ein Teil des Santonins erscheint im Harn als eine an sich gelbrote oder wenigstens bei Alkalizusatz rot werdende Substanz. Ein anderes Umwandlungsprodukt wird nach Neumann vom Blute aus nach der Darmschleimhaut ausgeschieden. Aus Leichenteilen konnte unverändertes Santonin (neben seinen Umwandlungsprodukten) wieder gewonnen werden, da sich Santonin mit Benzin und Chloroform aus saurer Lösung ausschütteln lässt. Aus alkalischer Lösung lässt es sich nicht ausschütteln. Aus der Droge gewinnt man es nach Zusatz von Kalk durch Auskochen mit Alkohol, Ausfällen des Kalkes aus dem Filtrat durch CO_2, Reinigen der Lösungen durch Tierkohle und Auskrystallisieren. Im Menschenharn tritt nicht nur nach toxischen Dosen, sondern auch schon nach medizinalen ein Farbstoff, das Santoninrot, auf, dessen Vorstufe gelb ist, aber sich nach Zusatz von KOH oder NaOH scharlachrot, ja purpurn färbt. Auch beim Faulen des Harnes kann durch das gebildete Ammoniumkarbonat der Harn sich röten. Auch im Harn der Pferde, Rinder, Schafe, Ziegen fällt dieser Farbstoff sofort auf. Ueber den diese Färbung bedingenden Stoff haben die Untersuchungen von Jaffé nichts ergeben. Das Santoninrot erzeugt im Spektrum nach G. Hoppe-Seyler ein breites Absorptionsband, bei E beginnend. Das sonst ähnliche Rhabarberrot besitzt dieses Band nicht. — Das unveränderte Santonin giebt mit alkoholischer Kalilösung eine Rotfärbung und beim Erhitzen mit Eisenchlorid und Schwefelsäure Violettfärbung, was auf den darin steckenden aromatischen Kern hinweist. Die Struktur des Santonins ist genau bekannt; ich verweise darüber auf die Arbeiten von Wedekind.

Lit. Kraus, Wirk. des Santonins. Diss. Tübingen 1869. — Jablonowski, De santonini etc. intra organismum humanum rationibus. Diss. inaug. Dorpat 1858. — E. Rose, Virch. Arch. Bd. **16**, **18**, **19**, **20**, **28**, **30** (Gelbsehen). — Preyer, Pflüg. Arch. Bd. **1**, 1868, p. 299. — Binz, Arch. exp. P. Bd. **6**, 1877, p. 300. — Pharm. Centralhalle Jg. **15**, p. 321 (Verg.). — Neumann, Der for.-chem. Nachw. des Santonins. Inaug.-Diss. Dorpat 1883. — L. Lewin, B. kl. W. 1883, Nr. 12. — B. Luchsinger, Pflüg. Arch. Bd. **34**, 1884, p. 293. — Dunoyer, Gaz. hebdom. 1884, Nr. 39, p. 645 (Aphasie). — Heimbeck, Norsk Magaz. for Lägeväsen [3. Reihe] Bd. **14**, 1884, p. 38 (Delirien und Bewusstlosigkeit nach 0,06 g). — Bertoni & Raimondi, Caso di avelanamento fortuito per santonina. Milano 1886. — Flückiger, Arch. d. Pharm. 1886. — Laure, Lyon méd. 1887, p. 107 (Rotfärbung des Harns und selbst der Fäces durch Santonin). — F. Coppola, Sul meccanismo di azione della sant. etc. 1887. — Ludw. Henneberg, Beitr. zur Kenntn. der Sant.-Wirk. Diss. Greifswald 1889 (Wirk. steigender Dosen bis 0,35 auf Menschen). — W. v. Schroeder, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 304 (Wirk. auf Askariden). — H. Cramer, D. m. W. 1889, p. 1067 (zweifelhafter Fall). — W. Dowitz, Heitlers Cbl. 1890, p. 638 (Krämpfe nach 0,03 g). — And. Smith, Brit. med. Journ. June 1891 (Verg. durch 0,18 g). — Jaffé, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **17**, 1890, Suppl., p. 1. — Demme, Ber. aus dem Jennerschen Kinderspital pro 1891 (3 Verg.). — Pio Marfori, Annali di Chim. 1889, sett. p. 153 (die Gallenbildung wird nicht vermehrt, wohl aber die Gallenaustreibung). — van Rey, Ther. Mh. 1889, Nov., p. 532 (chron. Verg. eines Knaben mit Zuckungen und Lähmungen in den Extremitäten und Pupillenerweiterung). — C. Binz, Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 367. — Kramer, Z. f. Heilk. Bd. **14**, H. 4; Prager m. W. 1893, Nr. 49 (Genaueres über die Krämpfe). — Berkholz, Exp. Studien über die Wirk. des Physostigmins, Santonins etc. auf die Grosshirnrinde. Diss. Dorpat 1893. — Turtschaninow, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 208. — E. Harnack & W. Hochheim, Z. f. kl. M. Bd. **25**, 1894, H. 1. — H. Unverricht, Inn. Cbl. 1895, Nr. 1. — Lo Monaco, Rendic. della R. Acc. dei Lincei **5**, 1896, p. 433 (Wirk. auf Askariden). — Damm, Versuche zur Deutung der temperaturerniedrigenden Wirk. der Santoninpräparate. Diss. Halle 1899. — P. Bertolo, Chem. Cbl. 1899, II. p. 809 (Nachw.). — J. Katz, Arch. der Pharmazie Bd. **237**, 1899, p. 245 (quant. Best.). — O. Aronsohn, Allg. med. Centralztg. 1899, Nr. 59, p. 714 (Verg.). — Heim, D. Medizinalztg. 1900, Nr. 53 (3 Fälle von Verg.). — E. Harnack, Arch. exp. P. Bd. **45**, 1901, p. 272 u. 447. — E. Wedekind, Pharm. Ztg. 1901, Nr. 60, p. 599. — Derselbe in Samml. chem. u. chem.-techn. Vorträge Bd. 8, 1903, Nr. 9 (die Santoningruppe). — Derselbe, Z. f. physiol. Ch. Bd. **43**, 1904, p. 240; Chem. Ber. Jg. **38**, 1905, p. 1845 (Derivate). — C. Tollens, M. m. W. 1905, p. 765.

Anhang. 1. Straub prüfte das Santonin vergleichend an Seetieren mit **Desmotroposantonin, Santonsäure** und **aminodesmotroposantoniger Säure.** Alle vier Substanzen waren für Seetiere ungiftig. Selbst marine Würmer wurden durch diese Mittel nicht krank. Auch für Kaninchen waren Mengen bis 200 mg innerlich und intravenös wirkungslos. Versuche mit Askariden ergaben, dass nur die im Santonin abstarben (erst nach 4—6 Stunden), die in den übrigen Lösungen nicht. Das salzsaure Salz der aminodesmotroposantonigen Säure war von mir schon vorher an Fröschen, Meerschweinchen, Katzen und Hunden vollkommen unwirksam gefunden worden, obwohl ich die Resorbierbarkeit desselben leicht nachweisen konnte. Es erscheint in etwas veränderter Form im Harn wieder. Das **Santoninamin** ist dagegen erheblich giftig. Die **santonige Säure** und das **Photosantonin** sollen vorwiegend narkotisch, das **Isophotosantonin** hingegen rein krampferregend wirken. Als Wurmmittel ist ein **Natrium santonicum** s. **Natriumsantonat** und ein **Natrium santoninicum** s. **Natriumsantoninat** im Handel.

Lit. Wedekind, Pharm. Ztg. 1901, Nr. 60, p. 599. — Derselbe, Z. f. physiol. Ch. Bd. **43**, 1904, p. 240.

2. In der Steppenraute, Peganum Harmala L. (Zygophyllaceae), die schon die Alten arzneilich verwendeten, finden sich zwei Alkaloide **Harmin** $C_{13}H_{12}N_2O$ und **Harmalin** $C_{13}H_{14}N_2O$. Beide finden sich in den Integumenten der Samen, während der Samenkern davon frei ist. Das Harmalin bildet intensiv gelb gefärbte Salze mit starker Fluorescenz. Die des Harmins sind farblos, fluorescieren aber in verdünnter Lösung indigblau. Beide bedingen schon in kleinen Mengen Krampfanfälle, welche denen des Santonins ähnlich sind. In den Krampfpausen merkt man, dass auch Lähmungen vorhanden sind. Der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Der Blutdruck wird erst erheblich gesteigert, dann herabgesetzt. — Das Volk wendet die Droge als wurmwidriges, schweisstreibendes und emmenagoges sowie als berauschendes Mittel an.

Lit. O. Fischer & E. Täuber, Chem. Ber. Jg. **18**, 1885, I, p. 400; Jg. **22**, 1889, I, p. 637; Jg. **30**, 1897, III, p. 2481. — H. Tappeiner, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 69.

25. Hydrastin und Hydrastinin.

Chemisches. In der Wurzel der nordamerikanischen Hydrastis canadensis L. (Ranunculaceae), welche in Fig. 129 dargestellt ist, findet sich eine Reihe von Alkaloiden, von denen das Hydrastin das wichtigste ist und die Einführung des Fluidextraktes dieser Droge in unser Arzneibuch veranlasst hat. Dieses Hydrastin steht zu dem S. 1004 erwähnten Narkotin in naher chemischer Beziehung, wie folgende Formeln zeigen:

$$\underset{\text{Narkotin}}{C_{22}H_{23}NO_7} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Kotarnin}}{C_{12}H_{15}NO_4}.$$

$$\underset{\text{Hydrastin}}{C_{21}H_{21}NO_6} + H_2O + O = \underset{\text{Opiansäure}}{C_{10}H_{10}O_5} + \underset{\text{Hydrastinin}}{C_{11}H_{13}NO_3}.$$

Das Narkotin ist danach das Methoxylderivat des Hydrastins und das Kotarnin dasjenige des Hydrastinins. In der That lässt sich die Richtigkeit dieser Folgerung experimentell darthun. Da die Struktur der Opiansäure schon längere Zeit bekannt ist, und da die des Hydrastinins durch Dobbie & Tinkler kürzlich erforscht ist, kann die Struktur auch des Hydrastins als bekannt bezeichnet werden. Das salzsaure Hydrastinin bildet zitronengelbe Krystalle, die sich mit starker blauer Fluorescenz in Wasser lösen.

Aet. Das Hydrastin kommt bei Anwendung des Extractum fluidum Hydrastis canadensis zur Wirkung. Das Hydrastininum ist als salzsaures Salz offizinell. Beide Präparate werden von Frauenärzten sehr häufig zur Minderung zu starker Menstrualblutungen sowie zur Verstärkung und Regulierung abnorm schwacher Menstruation verordnet. Auch gegen Kopfschmerzen bei schlaffem Gefässsystem und gegen Schweisse werden beide Mittel verordnet. Gelegentlich sind irrtümlich oder absichtlich zu grosse Dosen genommen worden und haben störende Nebenwirkungen veranlasst.

Wirk. Das Hydrastin wirkt schon in kleinen Dosen bei Mensch und Tier auf die Centren des verlängerten Markes reizend. Daher

kommt es zu Verlangsamung des Pulses, Steigerung des Blutdruckes und Beschleunigung der Atmung. Bei Steigerung der Dose schlägt die Reizung dieser Centra in Lähmung um. Gleichzeitig mit der Gehirnwirkung tritt schon bei kleineren Dosen auch Reizung der motorischen Ganglien des Rückenmarkes ein, wodurch heftige tonisch-klonische

Fig. 129.



Hydrastis canadensis. A blühender Stengel; B fruchttragender Stengel; C das Rhizom mit den Wurzeln; D die aus vielen Fruchtknoten entstandene Frucht, vergrössert; E Querschnitt, F Längsschnitt derselben.

Krämpfe ausgelöst werden können, während die Sensibilität gelähmt erscheint. Reflexsteigerung, Tetanus und Lähmung lassen sich an Fröschen leicht darthun. Unabhängig von dieser centralen Wirkung aufs Nervensystem wirkt das Hydrastin muskulär schwächend auf das Herz. Die kleinsten überhaupt wirksamen Dosen machen beim Menschen nichts weiter als Blutdrucksteigerung. Das Hydrastinin ist in den in Betracht kommenden Dosen im Gegensatz zum Hydrastin kein muskuläres

Herzgift, sondern steigert eher die Herzleistung. Ganz kleine Dosen erhöhen beim Menschen und bei Säugetieren den Tonus der Gefässe, namentlich falls dieselben abnorm schlaff waren. Nach meinen mit v. Bunge angestellten Untersuchungen handelt es sich dabei nicht nur um Reizung der vasomotorischen Centren, sondern auch der Gefässe einzelner Körpergebiete selbst. Grosse Dosen lähmen die Gefässe und den Herzvagus nach vorheriger Reizung und töten durch Atemlähmung. Bei Fröschen sieht man im Gegensatz zu dem Vergiftungsbilde des Hydrastins nicht Steigerung der Reflexerregbarkeit und Tetanus, sondern centrale Lähmung, die nach nicht zu grossen Dosen wieder vorübergeht. Kotarnin liefert an Fröschen ganz analoge Lähmung. Nach Inajeff werden die neuromuskulären Elemente der Gebärmutter durch das Mittel unabhängig vom Rückenmark gereizt. Auch nach Kurdinowski wirkt das Hydrastinin auf den isolierten überlebenden Uterus wenigstens schwangerer Tiere, indem es dessen normale Bewegungen verstärkt und bei grösseren Dosen Tetanus uteri veranlasst. Bei meinen Versuchen mit v. Bunge traten weniger Bewegungen des Uterus als vielmehr der Föten ein. Eine gleichzeitige Gefässzusammenziehung konnte Kurdinowski am Uterus nicht wahrnehmen. Das Kotarnin teilt nach Ronsse die Uteruswirkungen des Hydrastinins, hat aber überhaupt keine Gefässwirkung, also auch nicht, wenn man vom Uterus ganz absieht. Dadurch unterscheidet es sich prinzipiell vom Hydrastinin. Beiden Alkaloiden kommt schon bei mässigen Dosen eine peristaltikanregende Wirkung zu.

Sympt. Ein 22jähriges Mädchen, welches 9 g Extr. Hydrastis fl. auf einmal einnahm, bekam Magenbrennen, Uebelkeit, Schwindel, eine kurze Ohnmacht, dann Kopfschmerz, Beklemmung und Gesichtstäuschungen und am nächsten Morgen mehrmaliges Erbrechen dunkelgrüner Massen. Auch Durchfall und Herzschwäche wurden konstatiert. v. Wild sah nach subkutanen Einspritzungen 10%iger Hydrastininlösungen bei seinen Patientinnen eine Art toxischer Angina, bestehend in Rötung, Schwellung, Schmerzhaftigkeit und Plaquesbildung an der hinteren Rachenwand, mehrere Tage anhaltend. Ronsse giebt an, dass nach innerlichen Dosen bis zu 0,4, d. h. bis über die zehnfache Maximaldose des salzsauren Hydrastinins, bei einzelnen Patientinnen leichte Lähmungssymptome, Ermüdung, Schwäche der unteren Extremitäten sowie Hauthyperästhesien vorgekommen seien.

Nachw. Ich verweise auf die ausführlichen Angaben, welche ich durch v. Bunge habe machen lassen und durch Bennecke noch machen lassen werde.

Lit. Kuno v. Bunge, Dorp. Arb. **11—12**, 1895, p. 120 (mit genauer Besprechung der gesamten Lit.). — E. Schmidt und seine Schüler. Arch. der Pharmazie Bd. **225**, 1887; Bd. **226**, 1888; Bd. **232**, 1894 (Canadin); Bd. **233**, 1895 (Berberin, Oxyacanthin). — Schatz, Arch. f. Gyn. Bd. **22**, 1883, p. 135; Gyn. Cbl. 1883, p. 686; B. kl. W. 1886, p. 301. — Fellner, Med. Cbl. 1884, p. 417; W. m. W. 1886, p. 26. — Pio Marfori, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 161. — E. Falk, Ther. Mh. 1890, p. 319; Virch. Arch. Bd. **190**, p. 399. — W. Kiselew, Schm. Jb. Bd. **238**, 1893, p. 18 (Hydrastinin setzt die Erregbarkeit der Hirnrinde herab). — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1892, p. 118 (Hydrastinin verengt die Vogelpupille). — Ronsse, Arch. internat. de Pharmacod. **4**, p. 207 u. **5**, p. 21. — Olszewski, W. m. Blätter 1893, Nr. 14 (gegen Schweisse). — v. Wild, D. m. W. 1893, Nr. 13. — Kallmorgen, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. **29**, 1894. — Aug. v. Vogl, Z. d. allg. österr. Ap.-Vereins 1894, Nr. 34, p. 805 (über die Verfälschungen der Hydrastiswurzel). — Philipps & Pembrey, Proceedings

of the physiol. Soc. 1897, 16 jan. — W. Inajeff, Ber. d. Ges. f. wiss. Med. an der Univ. Charkow 1897 (russisch). — Friedeberg, Inn. Cbl. 1902, p. 1041 (Verg.). — J. Johnston Dobbie & Tinkler, Chem. Cbl. 1904, II, p. 455 u. 716 (Struktur des Hydrastinin). — Gius. Astolfoni, Boll. chim. farm. 1904, febbr. (Pharmakognostisches). — F. M. Kurdinowski, Arch. An. u. Phys. 1904, Suppl. p. 369.

Anhang. Neben 1,5% Hydrastin und ebenso wirkendem **Pseudohydrastin** enthält die Hydrastiswurzel kein präformiertes Hydrastinin, wohl aber **Canadin** und **Berberin.** Ausser von mir und v. Bunge scheint das Canadin noch niemals auf seine Wirkungen geprüft worden zu sein. Wir fanden, dass es bei Fröschen das Centralnervensystem kurzdauernd reizt, dann lähmt, bei Warmblütern aber in kleinen Dosen gleich primäre Depression verursacht, während bei grossen vorübergehende psychische und motorische Reizerscheinungen nicht ganz fehlen. Weiter macht das Mittel heftige Darmbewegungen. Nach subkutaner oder intravenöser Einspritzung wird es teilweise durch die Schleimhaut des Darmkanales wie Hydrastinin, Berberin und Oxyacanthin ausgeschieden. Das Canadin $C_{20}H_{21}NO_4$ kann chemisch als ein **Tetrahydroberberin** $C_{20}H_{17}(H_4)NO_4$ angesehen werden, woraus sich die enge Beziehung dieser beiden Alkaloide erklärt. Das **Berberin** $C_{20}H_{17}NO_4$ kann in unserer Droge sehr reichlich sich finden, nämlich bis zu 4%; im Durchschnitt sind 1,6% vorhanden. Da dieses Alkaloid gelb aussieht, erklärt es den in Nordamerika üblichen Namen der Hydrastis, welcher golden seal, d. h. Goldsiegel lautet. Berberin oder berberinähnliche Alkaloide finden sich in Vertretern recht verschiedener Familien vor, so in gewissen Berberidaceen, Ranunculaceen, Fumariaceen, Papaveraceen, Menispermeen, Rutaceen, Caesalpiniaceen etc. Auffallende Giftwirkungen besitzt es nicht. Ueber die chemischen Eigenschaften verweise ich auf die Angaben bei v. Bunge, Pommerehne und Gadamer. — **Hydrohydrastinin** entsteht beim Kochen des Hydrastinin mit Kalilauge. Es wirkt nach Kramm auffallend stark krampferregend.

Lit. K. v. Bunge und E. Schmidt siehe oben. — W. Kramm, Ueber die physiol. Wirk. des Hydrohydrastininum hydrochloricum. Diss. Berlin 1893. — Pommerehne, Arch. der Pharmazie Bd. **233**, 1895, p. 439. — Gadamer, ebenda Bd. **239**, 1902, p. 648 u. Bd. **243**, 1905, p. 31 (Struktur des Berberins).

26. Kampfer.

Unter Kampfer im weiteren Sinne versteht die Chemie eine ganze Gruppe von Substanzen, welche dem Kampfer im engeren Sinne, von welchem wir hier zunächst reden, der Wirkung und dem chemischen Verhalten nach ähnlich sind. Er ist ein rechtsdrehendes zyklisches Keton von der Formel $C_{10}H_{16}O$ und hat folgende von Bredt schon vor mehr als 20 Jahren aufgestellte Formel:

$$
\begin{array}{ccccc}
CH_2 & \text{———} & CH & \text{———} & CH_2 \\
| & & | & & | \\
| & & CH_3\text{—}C\text{—}CH_3 & & | \\
| & & | & & | \\
CH_2 & \text{———} & C & \text{———} & CO \\
 & & | & & \\
 & & CH_3 & &
\end{array}
$$

Die unten noch zu nennende Kampfersäure hat die Formel:

$$
\begin{array}{lcccl}
CH_2 & - & CH & - & COOH \\
| & & | & & \\
| & CH_3 - & C & - CH_3 & \\
| & & | & & \\
CH_2 & - & C & - & COOH \\
 & & | & & \\
 & & CH_3 & &
\end{array}
$$

Der Kampfer ist leicht löslich in Alkohol, Aether, fetten Oelen, ätherischen Oelen etc., aber nur zu 0,1% löslich in Wasser. Seine chemische Struktur ist, wie die Formel auf S. 1104 zeigt, bekannt.

Vork. u. Aet. Er findet sich in allen Teilen des Kampferbaumes, Laurus Camphora L. (Lauraceae), und wird daraus in Japan durch Destillation mit Wasserdämpfen gewonnen. Neuerdings kommt auch künstlicher Kampfer in den Handel. K. dient als Mottenmittel und wird bei der Prozedur des Einmottens und Ausmottens von Kleidern (Pelzwerk, Wolle) von vielen Personen reichlich eingeatmet. Weiter ist er ein äusserliches, innerliches und subkutanes wichtiges Arzneimittel. Aeusserlich dient er als Hautreizmittel und als Anästheticum dolorosum (z. B. in Form des Opodeldok). Die innerliche Verwendung ist jetzt selten, da wir zu analeptischen Zwecken ihn viel besser als Kampferöl subkutan einspritzen. Wenn Schmiedeberg von Unzuverlässigkeit der Kampferwirkung redet, meint er damit offenbar die innerliche; die äusserliche und die subkutane liess mich bei vielfältiger Anwendung nie im Stich und ergab bei Erwachsenen so gut wie nie störende Nebenwirkungen. Bei Kindern ist nach Dosen von 0,75—1,0 g tödlicher Ausgang gesehen worden; dies ist aber auch eine Menge, welche zu therapeutischen Zwecken Kindern niemals gegeben werden sollte. Dass von Erwachsenen viel erheblichere Dosen überstanden werden, beweist der von Reichelt beobachtete Fall. Eine 38jährige Frau hatte zu Selbstmordzwecken mehr als 20 g Kampfer und die gleiche Menge Aloe genommen. Trotz baldiger Entleerung des Magens kam es natürlich zu einer Magenentzündung; aber sowohl diese als eine eintretende Nierenentzündung wurden überstanden. In einem von Craig beschriebenen Falle nahm ein Selbstmörder 15 g in Substanz ein und erkrankte nicht einmal lebensgefährlich. Vereinzelt ist das Mittel zu abortiven Zwecken in grossen Dosen genommen worden. Mehrfach wurden Kampferlinimente irrtümlich innerlich eingenommen und veranlassten dadurch Verg. — Hunde vertragen nach Wiedemann sehr erhebliche Dosen längere Zeit fort.

Stat. Trotz des sehr grossen Verbrauches von K. sind Vergiftungen durch denselben doch selten. Die Budapester Rettungsgesellschaft hat unter 3000 Vergiftungen, über welche sie kürzlich zusammenfassend durch Löbl berichten liess, nur 6 Fälle von Kampferverg. Ich selbst habe nie einen durch Kampfer vergifteten Menschen gesehen, noch auch je von einem solchen in den Orten, wo ich lebte, gehört. Kunkel hat nur einmal gehört, dass ein Patient nach zu grosser Subkutandose Vergiftungserscheinungen bekam.

Wirk. Aeusserlich bewirkt der K. eine Rötung und bei längerer Einwirkung eine Entzündung der Haut. Auf Schleimhäuten tritt diese Entzündung naturgemäss viel rascher und intensiver ein. Nach der Resorption bewirkt er bei Menschen und Säugetieren 1. einen Erregungszustand des Grosshirns, der wie beim Aether bei grösseren Dosen in Rausch übergeht; 2. eine Erregung der Centren der Medulla oblongata und des Rückenmarkes, welche rhythmisch auftritt; 3. epileptiforme Krämpfe, deren Entstehungsort nicht genügend bekannt ist, die aber ebenfalls periodisch auftreten; 4. eine Anregung der Herzthätigkeit, die namentlich beim sehr geschwächten Herzen abgezehrter Kranker, am Muskarinherzen, Chloralherzen und bei Tierversuchen, in denen das Herz „flimmert", deutlich wahrnehmbar, am normalen ungeschwächten Herzen aber nicht immer markant ist. Sie ist offenbar muskulärer Natur. Am Frosch tritt noch 5. eine kurareartige Lähmung der peripheren Enden der motorischen Nerven auf.

Physiologisch-chemisches Verhalten. Der K. wird nach Schmiedeberg & H. Meyer erst zu Campherol $C_{10}H_{15}(OH)O$ hydroxyliert und dann zu Camphoglukuronsäure gepaart. Daneben scheint auch noch eine Uramidocamphoglukuronsäure gebildet zu werden. Diese beiden gepaarten Säuren drehen links und wirken auf Fehlingsche Lösung bei starkem Kochen reduzierend. Beim Erhitzen des Harns mit Mineralsäuren wird das Campherol frei und kann abdestilliert werden. Der Rückstand in der Vorlage dreht jetzt rechts (freie Glukuronsäure).

Sympt. Bei Selbstversuchen von Purkinjé kam es nach 0,7 g K. zu einem rauschartigen Zustande und nach 2,4 g zunächst zu starker Aufregung mit Bewegungsdrang und dem Gefühl gesteigerter Kraft. Dann folgten Hitze im Kopf, Rötung des Gesichtes, Ideenflucht, Gesichtstäuschungen, Bewusstseinsverlust, Zusammenbrechen und Krämpfe. Nach dem Erwachen fehlte die Erinnerung an das Erlebte; sonst traten keine Nachwirkungen ein. In dem Falle von Craig kam es nach 15 g zu Nausea, Rausch, Erregung, beschleunigter Atmung, gesteigerter Reflexerregbarkeit und allgemeinen Krämpfen. Der Puls war nicht verlangsamt (durch Vagusreizung), sondern beschleunigt. Dann folgte Erbrechen, Kollaps, Wiederkehr des Bewusstseins. In dem Falle von Reichelt kam es nach 20 g zu Berauschung, Geruch der Exspirationsluft nach K., zu Magenentzündung und zu Nierenreizung. — Bei Säugetieren beginnen die motorischen Reizerscheinungen im Gebiete des Facialis, dann folgen klonische Zuckungen der Extremitäten; zuletzt kann Orthotonus eintreten. Enthirnung (bei Tauben) und Rückenmarkdurchschneidung beseitigt die Krämpfe nur teilweise. Nach innerlicher Darreichung bei Haustieren entzündet sich nicht nur der Magen, sondern auch der Darm und verursacht den Tieren heftige Schmerzen. Die isolierten Gefässe werden durch K. erweitert; am ganzen Tier werden sie aber vorher durch Reizung des vasomotorischen Centrums verengt.

Sekt. Berichte über Menschen liegen nicht vor. Bei Haustieren wurde starker Kampfergeruch aller Organe und Körperhöhlen, aber nicht des Harnes und Kotes gefunden. Weiter findet man Entzündung der Magendarmschleimhaut, insonderheit der des Dick-

darms, Hyperämie der Blasenschleimhaut, der Meningen, des Grosshirns, Rückenmarks und verlängerten Markes. Dass der Dickdarm stärkere Veränderungen zeigt als der Dünndarm, ist recht auffallend.

Lit. Purkinjé, Neue Breslauer Sammlung aus dem Gebiete der Heilkunde Bd. **1**, 1829, p. 428. — Heubner, Arch. d. Heilk. Bd. **11**, 1870, p. 334. — C. Binz, Arch. exp. P. Bd. **5**, 1876, p. 109 u. Bd. **8**, 1878, p. 50. — C. Wiedemann, ebenda Bd. **6**, 1877, p. 216. — Schmiedeberg & H. Meyer, Z. f. physiol. Ch. Bd. **3**, 1879, p. 422. — Harnack & Witkowski, Arch. exp. P. Bd. **5**, 1876, p. 429. — v. Schroeder, ebenda Bd. **19**, 1885, p. 300 (Wirk. auf Askariden). — Rio Schiro Maki, Einfluss des Kampfers, Koffeins u. Alkohols auf das Herz. Diss. Strassburg 1884. — Alex. Lewin, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 226. — Gottlieb, ebenda Bd. **30**, 1892, p. 31. Siehe auch ebenda Bd. **35**, p. 88 u. Bd. **47**, p. 56. — Craig, Brit. med. Journ. 1895, 14 sept. — Virch. Jbt. 1897. I, p. 393 (3 Verg.). — Jos. Reichelt, Kl. ther. Wchschr. 1901, Nr. 3, p. 78. — Winterberg, Pflüg. Arch. Bd. **94**, 1903, p. 455. — Jacobj, Hayaschi & Szubinski, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 206. — Hayaschi, ebenda Bd. **50**, 1903, p. 262. — Löbl, W. kl. W. 1905, Nr. 34. — E. Seligmann, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 333. — A. Boehme, ebenda Bd. **52**, 1905, p. 346. — R. Gottlieb, Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. **2**, 1905, p. 385. — Rich. Matzel, Zur Pharmakologie der äth. Oele. Diss. Halle 1905, p. 28.

Anhang. Das schon S. 133 genannte **Borneol** $C_{10}H_{18}O$ wird auch als **Borneokampfer** bezeichnet, insofern es sich in Dryobalanops Camphora Colebr. (Dipterocarpeae), einem Baume Borneos, findet. Isomere Borneole können aus Japankampfer und aus Terpentinöl künstlich gewonnen werden. Sie wirken alle drei gleichartig. Das Herz wird von ihnen nach Schmiedeberg gelähmt, nach meinen Versuchen mit Lapin jedoch vorher noch stärker als durch Japankampfer erregt. Die Pulsfrequenz wird nach Lapin beim Froschherzen verlangsamt. Der Blutdruck von Katzen und Hunden wird gesteigert, die Gefässe isolierter überlebender Organe aber erweitert. Das Grosshirn und die Medulla oblongata werden vom Borneol primär erregt; auch das Rückenmark wird primär gereizt und dann gelähmt. Die Konvulsionen sind bei Katzen am deutlichsten; sie sind auch am Hunde wahrnehmbar, bei Kaninchen aber nur andeutungsweise vorhanden. Der **Essigester des Borneols** wirkt nach Lapin dem Borneol analog. Ein in China aus Blumea balsamifera DC. (Compositae) gewonnenes optisches Isomeres des Borneokampfers dient dort als Arznei und wirkt anscheinend auch sehr ähnlich. Das **Campherol** $C_{10}H_{16}O_2$ wirkt qualitativ dem Japankampfer ähnlich, quantitativ aber stärker. Als **Oxaphor** kommt eine Lösung des sogen. **Oxykampfer** $C_8H_{14}<^{CHOH}_{CO}$ in den Handel. Nach Aussage des Fabrikprospektes, der sich auf Untersuchungen von zwölf Autoren stützt, sollen diesem Mittel reizende Wirkungen ganz abgehen; es soll umgekehrt als centrales Sedativum (z. B. auf das Atemcentrum bei Dyspnöe) wirken. Auch das Herz werde nur sedativ beeinflusst. Nach Futran dagegen besitzt das Mittel reizende Wirkungen auf den Herzmuskel (am Frosch) und auf das Centralnervensystem (an Warmblütern), so dass unter heftigen klonischen, ja tetanischen Krämpfen der Tod erfolgt. — Von Säuren, welche bei der Oxydation des Japankampfers entstehen, nenne ich die **Kampfersäure** $C_{10}H_{16}O_4$, die **Kampfansäure** $C_{10}H_{14}O_4$ und die **Kampforonsäure** $C_9H_{14}O_6$. Eine Kampfersäure ist als **Acidum camphoricum** offizinell;

sie ist ein wichtiges Mittel gegen Schweisse der Phthisiker. Bei Tierversuchen wirkt sie und der **Amidokampfer** qualitativ wie der Japankampfer, quantitativ aber schwächer. **Kampfokarbonsäure** ist nach meinen Versuchen mit Lapin ungiftig. Wie Borneol wirken auch **Bornylamin** und **Kampferoxim** aufs Herz in gewisser Dose lähmend. Das Kampferoxim lähmt nach Schmiedeberg auch die Skelettmuskeln eigenartig, während die Endigungen der motorischen Nerven am Frosch verschont bleiben. Der sogen. **Bromkampfer** $C_{10}H_{15}BrO$, **Camphora monobromata,** welcher in manchen Ländern offizinell ist, wird durch Bromieren aus dem Japankampfer gewonnen. Er wirkt diesem ähnlich, auf Hunde und Menschen aber weit stärker. Man hat nach Gebrauch desselben bei Patienten Zuckungen, Bewusstlosigkeit, Pulsverlangsamung und Dyspnöe eintreten sehen. Dazu stimmt allerdings recht wenig, dass der **Monojodkampfer** in Mengen von 1,0 von Mittelkaninchen reaktionslos vertragen wird. Der **Dijodkampfer** wirkt lokal ätzend und macht daher innerlich hämorrhagische Magendarmentzündung. Den **Oxymethylenkampfer** fand ich frei von typischer Kampferwirkung und innerlich wenig giftig. Bei subkutaner Einspritzung sah ich ausnahmslos lokale Entzündungserscheinungen und im Magen hämorrhagische Geschwüre eintreten. — Der **natürliche Moschus, Moschus tunquinensis,** entstammt bestimmten Drüsen des männlichen Moschustieres, Moschus moschiferus L., und findet sich im Moschusbeutel unterhalb des Nabels vor der Geschlechtsöffnung. Die chemisch nicht isolierte sehr kostbare, den Geruch bedingende Substanz ist nach Mann ein flüssiges Keton, Muskon genannt. Die die Wirkung bedingende Substanz gehört pharmakologisch zwischen die Gruppe des Kampfers und des Ammoniaks. Ob sie mit dem Muskon identisch ist, ist unbekannt. Nach fast 100 Jahre alten Versuchen von Jörg bewirken Dosen von 0,2—1,0 g Moschus beim Menschen Druck im Epigastrium, Kopfschmerz, Schwindel, Schläfrigkeit, allgemeine Abspannung, manchmal auch Muskelzittern, Zunahme der Pulsfrequenz, der Hauttemperatur und Ausbruch von Schweiss. Sundelin sah nach 1,2 g die Gefühle eines leichten Weinrausches bei vollem Pulse und duftender Haut auftreten. Trousseaux & Pidoux sahen Steigerung des Appetits und des Geschlechtstriebes eintreten. Nach Tiedemann bewirkten 0,3 g, in die Kruralvene eines Hundes injiziert, Atembeschleunigung, dann Bewusstlosigkeit, Konvulsionen, blutige Diarrhöe und unter Lähmungserscheinungen den Tod. Nach Filehne ist von verschiedenen Auszügen nur der wässerige des eingedampften Alkoholextraktes und der mit angesäuertem Wasser gemachte Auszug des Moschusbeutelinhaltes von Wirkung. Nach Einspritzung von 0,05 bis 0.1 g Moschus in den Lymphsack eines Frosches treten Zuckungen sämtlicher Muskeln ein, welche nach Durchschneidung der motorischen Nerven nicht aufhören und dadurch an die Wirkung des Guanidins erinnern. Die jetzt im Handel befindlichen künstlichen Moschusarten wie das Trinitroisobutyltoluol oder Tonquinol gehören nicht hierher und sind pharmakologisch nur ungenügend untersucht.

Lit. R. Peters, Exp. Beiträge zur Pharmakodynamik des Monobromkampfers. Diss. Dorpat 1880. — Pellacani, Arch. exp. P. Bd. 17, 1883, p. 369. — R. Stockman, Journ. of Physiol. 9, 1888, p. 65. — Wagener, Ueber die Wirk. des Kampfers und der Kampfersäure. Diss. Marburg 1889. — Zehner.

Ueber die Wirk. des Kampferoxims. Diss. Marburg 1892. — Abel Lapin, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe etc. Diss. Dorpat 1893, p. 51 (Kamphokarbonsäure) u. p. 65 (Borneol). — Husemann, Eulenburgs Realenc. Bd. 16, 1898, p. 123 (Moschus). — R. Heinz, Verhdl. d. Versamml. deutscher Naturf. 1896. — Ralph Stockman, Edinburgh med. Journ. 1897, jan., p. 45. — M. Futran, Wratsch 1898, Nr. 48, p. 1404 (russisch). — J. W. Brühl, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 2156, 2163 u. 2178 (Bericht auch über meine Versuche). — E. Kremers, Pharmac. Review **23**, 1905, p. 7; Bericht von Schimmel & Comp. 1905, April, p. 100 (über Dryobalanops). — A. Boehme, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 346 (Wirk. des K. auf das Chloralherz). — Nora Renouf, Pharm. Journ. 1906, 17 febr., p. 157 (Dihydrolaurolen u. -isolaurolen).

27. Guanidin.

Chemisches. Guanidin entsteht durch Oxydation des S. 161 besprochenen Guanins und hat daher seinen Namen. Seiner Struktur nach ist es Imidoharnstoff $C(NH)(NH_2)_2$. Es hat für die physiologische Chemie der Pflanzen und Tiere Interesse. In Pflanzen wurde es erst 1892 von Schulze in Wickenkeimlingen aufgefunden. Im normalen Organismus des Menschen und der Säugetiere findet sich jederzeit ein Derivat desselben, die **Methylguanidinessigsäure,** welche wir für gewöhnlich als **Kreatin**

$$C(NH)\begin{matrix}<NH_2 \\ <NH(CH_3)\end{matrix} \qquad C(NH)\begin{matrix}<NH_2 \\ <N(CH_3)CH_2COOH\end{matrix}$$

Methylguanidin — Methylguanidinessigsäure

bezeichnen. Es findet sich namentlich im Muskelsaft und in der Bouillon. Sein inneres Anhydrid ist das **Kreatinin,**

$$C(NH)\begin{matrix}<NH \quad\quad CO \\ <N(CH_3)CH_2\end{matrix}>$$

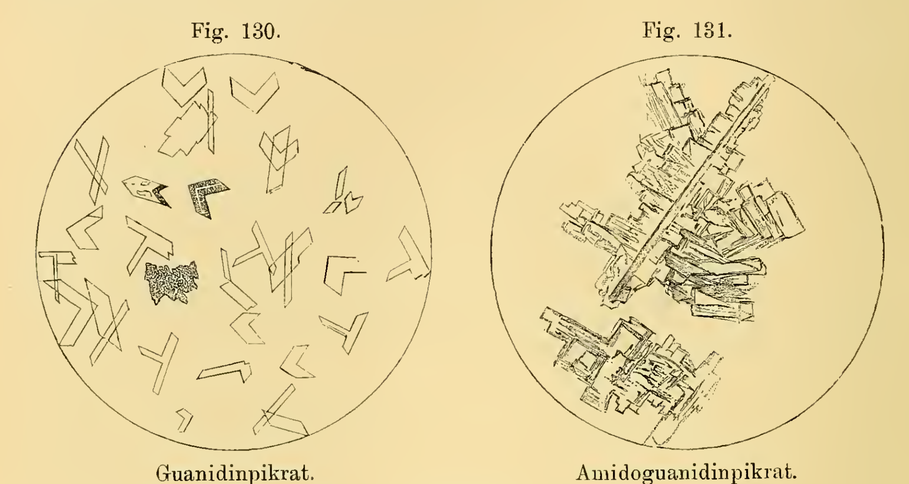
Kreatinin

welches im normalen Harn enthalten ist. Beim oxydativen Zerfall des Kreatins entsteht nach Brieger & Bocklisch vorübergehend **Methylguanidin,** und dieses kann sich daher unter den Produkten der oxydativen Fäulnis z. B. des Fleisches finden; es findet sich ferner unter den Kulturen der Kommabazillen und der Septikämiebazillen. Es wirkt ähnlich wie Guanidin. — In Verbindung mit dem S. 1114 noch zu nennenden Ornithin steckt der Guanidinrest $-C(NH)NH_2$ im **Arginin,** welches eins der wichtigsten Spaltungsprodukte der Eiweisse ist.

Wirk. Das **Guanidin** wirkt auf das Gehirn, auf das Rückenmark, auf das Herz und auf die Enden der motorischen Nerven reizend ein. Im Gehirn bedingt es eine starke Reizung der Hirnrinde und dadurch eine Art Epilepsie. Weiter werden aber auch tiefer gelegene Teile des Centralnervensystems gereizt und dabei das Brechcentrum, das Atmungscentrum und das Pupillenerweiterungscentrum. Das Rückenmark wird im Reizungsstadium des Gehirns scheinbar in toto mit erregt, später nach Putzeys & Swaen gelähmt. Die peripheren Enden der motorischen Nerven werden stark erregt, so dass selbst noch in amputierten Froschbeinen Muskelzuckungen flimmernder Art eintreten, die durch Kurare natürlich sofort beseitigt werden. Im Herzen handelt es sich wie beim Kampfer um eine Reizung der Muskelsubstanz; dieselbe ist übrigens unbedeutend. Der Tod erfolgt nach lang anhaltenden Krämpfen unter Atemlähmung.

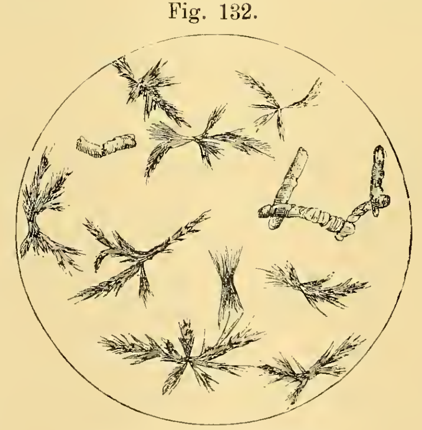
Das **Amidoguanidin** $CH_4N_3.NH_2$ wirkt nach den Untersuchungen meines Schülers Jordan wie das Guanidin, nur etwas langsamer. Wie S. 783 erwähnt wurde, macht es Allantoinurie. Das **Benzalamidoguanidin,** welches durch Zusammentritt von Amidoguanidin und Benzaldehyd entsteht, macht nach Jordan ebenfalls heftige epileptische Krämpfe und centrale Pupillenerweiterung, aber keine periphere Reizung der Enden der motorischen Nerven.

Fig. 130. Fig. 131.



Guanidinpikrat. Amidoguanidinpikrat.

Fig. 132.



Benzalamidoguanidinpikrat.

Das **Kreatin** $C_4H_9N_3O_2$, das **Kreatinin** $C_4H_7N_3O$ und das **Isokreatinin** $C_4H_7N_3O$ sind relativ ungiftig, aber doch keineswegs ganz unwirksam. Wie ich gefunden habe und Dreser nach einer ganz anderen Methode bestätigt hat, erhöht das Kreatin die Leistungen der Muskulatur. In den Muskeln normaler Säugetiere findet es sich zu 0,3%; im Harn erscheinen beim Menschen binnen 24 Stunden 0,5—2,0 g (im Durchschnitt 0,8 g) unverbrannt, zumeist als Kreatinin. Letzteres wird von einzelnen älteren Autoren als giftig bezeichnet. Es soll bei seiner Anhäufung Kopfschmerzen und bei Einspritzung ins Blut von

Tieren Steigerung der Pulsfrequenz, Erregung der Darmperistaltik, klonische Krämpfe, Lähmungen und den Tod zur Folge haben können (Meissner, Bogosslowski). Innerlich konnte Voit einem Hunde 8 g Kreatinin, ohne Störungen des Wohlbefindens zu verursachen, eingeben. Auch Brieger fand es ungiftig. Das Isokreatinin findet sich im Fleische des Kabeljaus. Wie es in grösseren Dosen auf Säugetiere wirkt, ist nicht bekannt. — Hinsichtlich der Nomenklatur ist noch zu merken, dass man die Guanidinessigsäure $NH.C.NH_2.NH.CH_2COOH$, verkürzt $C_3H_7N_3O_2$ geschrieben, auch als Glykocyamin bezeichnet, weil sie sich durch direkte Vereinigung von Glykokoll und Cyanamid bildet. Kreatin ist nach dieser Nomenklatur ein Methylglykocyamin $C_3H_6N_3O_2.CH_3$. In gleicher Weise lässt sich auch ein **Aethylglykocyamin** $C_3H_6N_3O_2.C_2H_5$ und ein **Propylglykocyamin** $C_3H_6N_3O_2.C_3H_7$ darstellen. Letzteres hat Griffiths aus dem alkalisch gemachten Harn von Patienten mit Croup durch Ausschütteln mit Aether dargestellt. Es ist ungemein giftig; jedoch liegt eine Analyse der Wirkungen bisher noch nicht vor. Eine als **Glykocyamidin** $C_3H_5N_3O$ bezeichnete Substanz soll sich im Harn Masernkranker sowie in Reinkulturen der Keuchhustenmikroben finden; es dürfte recht giftig sein.

Nachw. Zur Ausfällung von Guanidin und von Kreatinin ist Pikrinsäure vortrefflich brauchbar; sie reagiert auch mit Amidoguanidin und mit Benzalamidoguanidin. Die Verschiedenheit der dabei entstehenden Krystalle zeigen Fig. 130—132. Auch für Methylguanidin dürfte diese Abscheidungsmethode brauchbar sein. Wegen weiterer Einzelheiten muss auf die Spezialarbeiten verwiesen werden und namentlich auf Briegers dreiteilige Monographie.

Lit. Z. f. rat. Med. [3. Reihe] Bd. **24**. 1865; Bd. **26**, 1866; Bd. **31**, 1868 (Kreatinin). — Voit, Z. f. Biol. Bd. **4**, 1868, p. 111. — Bogosslowski, Arch. An. u. Phys. 1872, p. 347. — Baumann & Gergens, Pflüg. Arch. Bd. **12**, 1876, p. 205. — Putzeys & Swaen, ebenda p. 597. — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 56. — Dreser, ebenda Bd. **27**, 1890, p. 86. — Schneierson. Neue Methode der quantit. Kreatininbestimmung. Diss. Königsberg 1886. — Jaffé, Z. f. physiol. Ch. Bd. **10**, 1886, p. 391 (über dasselbe). — E. Schulze, ebenda Bd. **17**, 1892, p. 193 (Guanidin in Wickenkeimlingen). — Brieger, Ueber Ptomaine, dritter Teil (Berlin 1886), p. 33. — Bocklisch, Chem. Ber. Jg. **20**, 1887, p. 1441. — Gautier, Sur les alcaloides ptomaïnes et leucomaïnes. Paris 1886. — Griffiths, Chem. News 1890, p. 87. — J. Thiele, Annalen der Chem. Bd. **270**, 1892, H. 1 (Amidoguanidin). — Arth. Jordan, Dorp. Arb. **11—12**, 1895, p. 253.

28. Organische Ammoniakderivate.

Schon im Guanidin und in seinen Derivaten stecken als die Wirkung bis zum gewissen Grade bestimmende Faktoren zwei $-NH_2$- und ein $=NH$-Radikal, welche sich vom Ammoniak ableiten. Wie wir S. 218 bis 227 besprochen haben, besitzt das Ammoniak lokal reizende sowie nach seiner Resorption auch central reizende und zu heftigen Krämpfen führende Wirkungen. Diese Wirkungen zeigen mehr oder weniger auch die basischen aus der grossen Reihe der nachstehend besprochenen Stoffe. Um eine Uebersicht zu ermöglichen, teilen wir sie in chemische Gruppen ein; die ungiftigen Substanzen werde ich nur dem Namen nach nennen. Ganz weglassen darf ich sie nicht, weil sie zum grossen Teil als Bausteine im Eiweissmolekül stecken und daher bei der Leichen-

fäulnis, bei Krankheiten und Vergiftungen in der Leiche, ja im Harn gefunden werden können und daher für den Gerichtschemiker ein unzweifelhaftes Interesse haben.

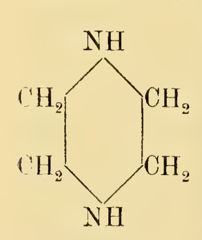
1. Gruppe der (schwefelfreien) **Monoaminosäuren.** Das **Glykokoll** oder **Glycin** ist **Aminoessigsäure** $CH_2(NH_2)COOH$. Es bildet sich z. B. bei der Leimfäulnis, bei der Leimverdauung, Eiweissverdauung und bei der Zerlegung des S. 1110 besprochenen Kreatins, soweit dies im Stoffwechsel überhaupt zerlegt wird. Obwohl Glykokoll an sich ungiftig ist, kann es im Organismus von Menschen mit mangelhaften Oxydationsvorgängen dadurch sehr störend wirken, dass es, wie S. 81 besprochen wurde, leicht zu Oxalsäure oxydiert, und dass diese nicht wieder zerstört wird. Falls Chinasäure oder Benzoesäure in der Nahrung des Organismus vorhanden ist, paart sich das Glykokoll, wie S. 116 besprochen wurde, zu Hippursäure und erscheint in dieser Form im Harn. Das Acetamid CH_3CONH_2 verhält sich ganz anders; es geht nach Schultzen & Nencki nach innerlicher Eingabe unverändert durch den Harn weg. Gonnermann vermochte es jedoch durch Leberenzyme zu spalten (vergl. S. 644). Das **Methylglykokoll** oder **Sarkosin** geht nach v. Mering & Baumann ebenfalls zum grössten Teil unverändert durch den Organismus durch. Die **α-Aminopropionsäure**, d. h. das **Alanin,** steckt an aromatische Komplexe gebunden im Eiweissmolekül, nämlich als **Phenylalanin,** d. h. als **Phenyl-α-Aminopropionsäure** und als **Paraoxyphenyl-α-Aminopropionsäure** oder **Tyrosin.** Letzteres ist eins der gewöhnlichsten Fäulnisprodukte des Eiweiss und der Hornsubstanzen sowie unter Umständen ein Zwischenprodukt bei der Bildung von Eiweiss in Pflanzen. So wurde es z. B. in der Wurzelknolle von Stachys tubifera aufgefunden. Nach innerlicher Eingabe wird es vom normalen Organismus zerlegt und verbrannt, bei Phosphorvergiftung und Alkaptonurie aber nicht. Mehrere **Aminokapronsäuren** $C_6H_{13}NO_2$ werden unter dem Namen **Leucin** zusammengefasst. Das gewöhnliche ist linksdrehende **α-Aminoäthylisobuttersäure.** Es ist bei Insekten, Spinnen, Krebsen, in der Hefe und in vielen Keimpflanzen gefunden worden. Beim Eingeben der Leucine verschwinden sie im normalen Organismus des Menschen, da sie in Harnstoff, Kohlensäure und Wasser umgewandelt werden (Kühne, Schmidt-Mühlheim). Bei energischer Verdauung von Eiweiss mittels Trypsin bildet sich Leucin neben anderen Zerfallsprodukten; es wird dann aber nach der Resorption verbrannt. Bei Phosphorvergiftung, akuter gelber Leberatrophie, perniciöser Anämie, Leukämie, Lues, Typhus, Variola, Leberzirrhose etc. ist es mehrfach im Menschenharn gefunden worden. In der Phosphorleber ist es reichlich vorhanden. In faulen Leichen wird es neben Tyrosin reichlich gefunden; beide können unter Umständen ohne chemisches Reagens schon an ihrer charakteristischen Gestalt erkannt werden und wurden daher schon in Bd. I, S. 89 besprochen und abgebildet. Auch bei Insekten, Spinnen, Krebsen ist Leucin gefunden worden. Es ist wie das Tyrosin relativ ungiftig. Das **Leucinimid** $C_{12}H_{22}N_2O_2$ entsteht aus Eiweissstoffen durch Fäulnis sowie durch Spaltung mit verd. Schwefelsäure. Salaskin fand es unter den peptischen und tryptischen Verdauungsprodukten des Hämoglobins. E. Fischer hat es auch synthetisch dargestellt. Seine Wirkung ist unbekannt. — Welche grosse Bedeutung die als Vorstufe der Schroeder-

schen Portion des Harnstoffes aus den NH_2-haltigen Spaltungsprodukten des Eiweiss zu betrachtende **Karbaminsäure** $(NH_2)COOH$ hat, ist schon Bd. I, S. 264 besprochen worden. Hier ist nur noch ergänzend hinzuzufügen, dass sie giftig wirkt, falls ihre Salze in solcher Menge ins Blut gelangen, dass die Leber nicht im stande ist, sie sofort völlig in Harnstoff umzuwandeln. Das Gleiche tritt ein, wenn nicht der Zufluss der Karbaminsäure zur Leber steigt, sondern die harnstoffbildende Funktion dieses Organes durch Gifte oder Krankheiten sehr herabgesetzt oder die Leber experimentell ausgeschaltet ist. Es entwickelt sich dann ein der Ammoniakvergiftung sehr ähnliches, mit heftigen epilepsieähnlichen Krämpfen verbundenes Krankheitsbild. Dass nach Kalkeingabe im Harn karbaminsaurer Kalk erscheint, wurde in diesem Bande S. 230 erwähnt. — Die **Aminobernsteinsäure** $C_2H_3(NH_2)(COOH)_2$ oder **Asparaginsäure** entsteht z. B. bei der Eiweissspaltung mittels verdünnter Schwefelsäure. Sie findet sich auch in der Runkelrübenmelasse (Schlempe). Sehr merkwürdig ist ihr Vorkommen im sauren Sekrete vieler Meeresschnecken. Das in Kartoffeln, Rüben, Spargel, Süssholz, Eibisch, Schwarzwurzeln etc. enthaltene Amid der **Succinaminsäure** $COOHC_2H_4CO(NH_2)$ ist das **Asparagin** $COOHC_2H_3(NH_2)CO(NH_2)$. Es ist ein normales Zwischenprodukt beim Aufbau des Eiweiss in vielen Pflanzen und gelangt in Gestalt von Pflanzenfutter reichlich in den Darmkanal der Herbivoren. Es ist ungiftig, ja es ist ein Nahrungsmittel. Es hat seinen Namen von seinem Vorkommen im Spargel, Asparagus officinalis, ist aber nicht der Grund des üblen Geruches des Harnes nach Spargelgenuss. Dieser beruht vielmehr auf Merkaptan. Die **α-Aminoglutarsäure** wird als **Glutaminsäure** bezeichnet. Sie entsteht bei der Trypsinverdauung der Eiweissstoffe, beim Zerkochen von Eiweiss, Leim und Hornsubstanz mit verdünnten Mineralsäuren etc. Auch in der Melasse ist sie enthalten. — Die **Aminoäthylenmilchsäure** wird **Serin** genannt. Sie entsteht beim Zerkochen des Sericins oder Seidenleims mit verd. Schwefelsäure. Das Serin kann auch aus den Eiweissstoffen unseres Körpers als Spaltungsprodukt erhalten werden. — Ueber Derivate der **Aminobenzoesäure** siehe S. 1026—1027.

2. Gruppe der **schwefelhaltigen Aminosäuren.** Die **Aminoäthylsulfosäure** $(NH_2)C_2H_4SO_2OH$ ist das Taurin, d. h. ein Zersetzungsprodukt der Taurocholsäure der Galle. Nimmt der Mensch Taurin ein, so erscheint im Harn Taurokarbaminsäure. Die **α-Amino-β-Thiomilchsäure** $CH_2(SH)CH(NH_2)COOH$ ist das **Cystein;** das in mehreren Isomeren existierende **Dicystein** wird als **Cystin** bezeichnet. Es ist ein schwefelhaltiges Spaltungsprodukt der Eiweiss- und Hornsubstanzen und kann künstlich daraus dargestellt werden. Beim normalen Menschen wird beim Zerfall der Eiweissstoffe dieses Stadium rasch durchlaufen. Bei manchen Familien besteht eine vererbliche Unfähigkeit, den Cystinkomplex zu spalten. Er bleibt dann ungespalten und bildet seiner Unlöslichkeit wegen Cystinsteine in der Niere und in der Blase. Auch bei Hunden sind solche nicht selten beobachtet worden. Diese Steine erkennt man daran, dass sie sich in NH_3 lösen und beim Verdunsten dieser Lösungen zierliche sechsseitige Krystalle hinterlassen, welche denen des Jodoform der Gestalt nach gleich, aber farblos sind. Beim Kochen von Cystin oder Cystein mit bleihaltiger Kalilauge tritt Schwärzung ein.

3. Gruppe der **Diaminosäuren.** Sie ist durch zwei NH_2-Radikale charakterisiert. Die **Diaminoessigsäure** $CH(NH_2)_2COOH$ entsteht bei der Säurespaltung des Kaseins. **Ornithin** ist [α,δ]-**Diaminovaleriansäure** $C_5H_{12}N_2O_2$. Nach Eingeben von Benzoesäure bei Vögeln tritt im Harn nicht Hippursäure, sondern Ornithursäure auf. Durch Zerlegung erhielt Jaffé daraus das Ornithin. Später wurde es von E. Schulze & Winterstein durch Zerkochen des schon S. 1109 genannten Arginins mit Barytwasser erhalten. E. Fischer hat ein inaktives Ornithin synthetisch dargestellt. Mit Natronlauge erwärmt, entwickelt es Spermageruch. Fäulnisbakterien wandeln es nach Ellinger in Tetramethylendiamin um. **Arginin** ist **Guanidin-α-Aminovaleriansäure** $C_6H_{14}N_4O_2$. E. Schulze & Steiger entdeckten es in Lupinenkeimlingen; es findet sich unter den hydrolytischen Spaltungsprodukten der Eiweisse, des Horns, Leims etc. Gulewitsch fand es in der Rindermilz. Bei Trypsinverdauung des Fibrins entsteht neben dem gewöhnlichen aktiven auch ein inaktives Arginin. Es kann auch synthetisch dargestellt werden. Die [α, ε]-**Diaminokapronsäure** wird als **Lysin** bezeichnet. Es ist ein Spaltungsprodukt der Eiweissstoffe, des Leims, Horns etc.; es findet sich in den Keimlingen von Pflanzen und kann auch künstlich gewonnen werden. Durch anaerobe Bakterienwirkung geht es nach Ellinger in Pentamethylendiamin über. Die von Drechsel als **Lysatin** bezeichnete Substanz ist ein Gemisch von Lysin und Arginin. Als Hexonbasen bezeichnet Kossel ausser Arginin und Lysin auch das S. 1117 noch zu nennende Histidin.

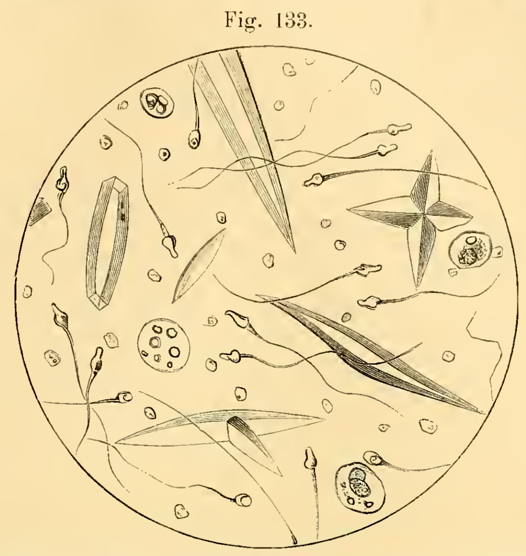
4. Gruppe der **Diamine.** Das zyklische **Diäthylendiamin** $C_4H_{10}N_2$ wird auch als **Piperazin** bezeichnet und scheint mit dem **Spermin,** dessen



Phosphat im eingetrockneten Sperma vorkommt, nahe verwandt zu sein. Letzteres scheint auch von Choleravibrionen produziert zu werden. Poehl schreibt ihm die Formel $C_5H_{14}N_2$ zu. Die mit den beim Eintrocknen des Sperma sich bildenden Sperminphosphatkrystallen identischen Krystalle, welche zuerst v. Böttcher in Dorpat in alten anatomischen Spirituspräparaten entdeckte und abbildete, nennt man Böttchersche Krystalle; die beim Eintrocknen des Sperma entstehenden nach Schreiner, welcher sie zuerst chemisch untersuchte, Schreinersche Krystalle. Die interessanten Wirkungen des Poehlschen Spermins auf das überlebende Säugetierherz untersuchte mein Schüler Kakowsky. Im Sputum treten bei manchen Krankheiten, z. B. bei einer bestimmten Art von Asthma, ähnliche Krystalle auf, welche von Charcot, von v. Leyden u. a. gefunden wurden und daher Charcotsche oder Leydensche heissen. Sie sind mit den vorgenannten nicht identisch, denn sie haben andere Form und färben sich mit wenig Jodjodkalium nicht, während die Spermakrystalle davon blauschwarz gefärbt werden. Ich führe in Fig. 133 und 134 beide Arten von Krystallen, welche beide erhebliches Interesse für jeden Arzt haben, vor. Die bei Zusatz von starker Jodjodkaliumlösung zu Sperma (und anderen Substanzen) entstehenden sogen. Florenceschen Krystalle sind nicht für Spermin beweisend. Als **Putrescin** bezeichnete Brieger das **Tetramethylendiamin** $CH_2(NH_2)(CH_2)_2CH_2(NH_2)$. Es ist ein typisches Leichenalkaloid. Ellinger fand, dass es unter Einfluss von Fäulnisbakterien aus Ornithin

entsteht. Von Baumann & Udránsky wurde es aus Kot und Harn von Patienten mit Cystinurie bei Lebzeiten isoliert (neben Kadaverin). Roos konnte es auch aus den Stühlen bei Diarrhöe anderer Menschen abscheiden. Es ist in Form seiner Salze ungiftig. Es kann synthetisch

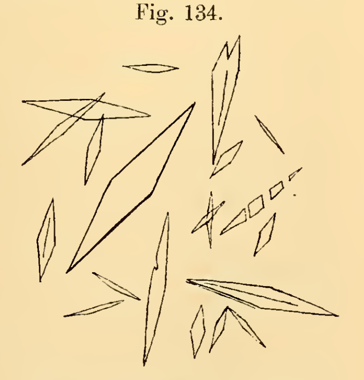
Fig. 133.



Böttchersche Krystalle (Phosphat der Schreinerschen Base) aus normalem Menschensperma. Daneben Spermatozoen und sogen. Prostatakörner (nach Jadassohn).

gewonnen werden. Das **Pentamethylendiamin** $CH_2(NH_2)(CH_2)_3CH_2NH_2$ wurde von Brieger unter Umständen in faulem Fleisch gefunden und als **Kadaverin** bezeichnet. Es ist eine wohlcharakterisierte Leichenbase, der anfangs starke Giftwirkungen zugeschrieben wurden. Ich widerlegte diese Ansicht, denn ich konnte darthun, dass es als salzsaures Salz ungiftig ist. Es entsteht z. B. bei der bakteriellen Zersetzung des Lysins nach Ellinger. Baumann & Udránsky fanden es in Kot und Harn von Patienten mit Cystinurie; Roos fand es vorübergehend im Kot eines an Malaria und Dysenterie leidenden Mannes. Bei der Pankreasverdauung entsteht es auch unter Ausschluss von Bakterien nach Steyrer. Die synthetische Darstellung hat zuerst Ladenburg ausgeführt. Freies Kadaverin ist eine spermaartig riechende Flüssigkeit. Die Struktur des mit dem Kadaverin isomeren **Neuridins** $C_5H_{14}N_2$ ist noch nicht bekannt. Es ist aus menschlichem Gehirn und aus Hühnereiern gewonnen worden; beim Faulen entsteht es aus Fischfleisch, Käse, Leim. Auch von Reinkulturen der Typhusbazillen wird es gebildet. Giftwirkungen besitzt

Fig. 134.



Charcot-Leydensche Krystalle aus dem Sputum (nach v. Leyden).

es nicht. Ein zweites Isomeres des Kadaverins, das **Saprin** $C_5H_{14}N_2$, ist ebenfalls ungiftig. Auch dieses ist wie das Neuridin von Brieger entdeckt worden. Ein weiteres und zwar ein **unbenanntes Diamin** $C_2H_8N_2$, welches mit dem Aethylendiamin und Aethylidendiamin isomer, aber mit keinem von beiden identisch und wohl kein einfaches Diamin ist, fand Brieger in faulen Fischen. Mein Schüler N. Schmidt fand es im Fleisch von Stören und studierte die Wirkung an Tieren. Es bewirkt bei Säugetieren Speichelfluss, Pupillenerweiterung, Exophthalmus, Krampfzustände, Wutanfälle, Herzschwäche und Atemnot. — Das auf künstlichem Wege dargestellte **Lysidin** $N \diagup \begin{smallmatrix} C_2H_4 \\ C_2H_3 \end{smallmatrix} \!> NH$ kann in unsere Gruppe gerechnet werden. Es wird als harnsäurelösendes Mittel arzneilich gebraucht und ist relativ ungiftig. Das Gleiche gilt vom **Hexamethylentetramin** $N_2(CH_2)_6N_2$, welches auch **Urotropin** oder **Formin** genannt wird. Es muss in starker Verdünnung getrunken werden. Es bildet sich bei der Entgiftung des Formaldehyds mittels Ammoniak und wurde deshalb bereits S. 89 erwähnt. In den Harnwegen zersetzt sich das eingenommene Urotropin langsam, tötet dabei Typhusbazillen und Eiterungserreger ab und bildet aus unlöslichen Uraten lösliche Salze der Formaldehydharnsäure, die schon S. 159 erwähnt wurde.

5. Gruppe der **Aminbasen.** Die neutralen Salze dieser Basen, welche typische Fäulnisalkaloide sind, werden in kleinen Dosen ertragen; grössere machen Erbrechen und noch grössere bei subkutaner oder gar intravenöser Einspritzung cerebrale Krämpfe. Ich nenne zunächst das **Methylamin** $CH_3(NH_2)$, das **Aethylamin** $C_2H_5(NH_2)$ und das **Propylamin** $C_3H_7(NH_2)$. Alle drei wurden in faulen Leichen, das letztere auch in fauler Gelatine gefunden. Vom Methylamin vertrug ein Kaninchen nach Salkowski binnen 3 Tagen 7,2 g als salzsaures Salz, ohne zu erkranken. **Butylamin** $C_4H_9(NH_2)$, **Amylamin** $C_5H_{11}(NH_2)$ und **Hexylamin** $C_6H_{13}(NH_2)$ fanden Gautier & Mourges im gewöhnlichen dunklen Leberthran, der ja zum Teil als Fäulnisprodukt der Leber des Kabeljaus zu betrachten ist, während der moderne helle Dampfthran von solchen Beimischungen fast frei ist. Amylamin macht nach Dujardin-Beaumetz heftige tonische und klonische Krämpfe und Drehbewegungen. **Isoamylamin** wurde neben Hexylamin von Hesse auch aus fauler Hefe abgeschieden. Anhangsweise sei noch das **Glukosamin** oder **Chitosamin** $CH_2OH(CHOH)_3CH(NH_2)CHO$ erwähnt, welches ein Spaltungsprodukt des Chitins, Chondrosins, Mucins, Paramucins und Eieralbumins ist. **Phenyläthylamin** $C_6H_5C_2H_4(NH_2)$ fand Nencki bei der Leimfäulnis. — **Dimethylamin** $(CH_3)_2NH$ und **Diäthylamin** $(C_2H_5)_2NH$ finden sich in faulen Menschenleichen, in faulen Fischen, fauler Wurst etc. Während das Methylamin gasförmig ist, ist Dimethylamin flüssig, siedet aber schon bei $+7^0$. — An Bedeutung überragt das **Trimethylamin** $(CH_3)_3N$ alle eben genannten Stoffe. Es ist eine schon bei $+3{,}5^0$ siedende, in Wasser sehr leicht lösliche Flüssigkeit von starkem Heringslakengeruch. Es findet sich nämlich in dieser Lake, wenn sie alt ist, stets sehr reichlich. Es ist eben ein typisches Produkt der Fäulnis aller Eiweissarten. Es ist ferner ein Spaltungsprodukt und Fäulnisprodukt des so weit verbreiteten Cholins. Beim Erwärmen von Mutterkorn mit Kalilauge entsteht durch Cholin-

spaltung Trimethylamin; dies kann zum Nachweis von Mutterkorn (vergl. S. 613) benutzt werden. Weiter findet sich Trimethylamin im faulen Käse, im Leberthran, im Dippelschen Tieröl, in den Kulturen der Kommabazillen und nach Michin stets im Vaginalsekret der Frauen. Von Pflanzen, welche danach riechen, nenne ich das Kraut der Stinkmelde, Chenopodium Vulvaria L. (Chenopodiaceae), die Blüten des Weissdorn, Crataegus oxyacantha L. (Pomaceae) und der Arnica montana L. (Compositae). Früher wurden kleine Dosen Trimethylamin bei Rheumatismus arzneilich verordnet; jetzt ist dies Mittel veraltet. Bei Tieren macht es heftige Konvulsionen, nachdem ein Stadium der erhöhten Reflexerregbarkeit und der Atmungsbeschleunigung vorhergegangen sein kann. Auf die Krämpfe folgt tiefes Koma. Das ganze Bild erinnert an Ammoniaksalzvergiftung. Aetzwirkungen kommen nur dem freien Trimethylamin, nicht seinen Salzen zu. Vergleichende Versuche über die Wirkung von freiem Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin machte Combemale. Alle drei machten blutige Extravasate in Lunge, Magen, Darm, Leber und Niere. Methylamin wirkte noch stärker als Trimethylamin. Das **Triäthylamin** $(C_2H_5)_3N$ wird viel seltener als Fäulnisprodukt gefunden. Es wirkt analog. — Ueber die mit dem Trimethylamin, mit gewissen Alkaloiden etc. zusammenhängenden Ammoniumbasen wird im Anhang an Kurare und an Muskarin gesprochen werden.

6. Gruppe der **heterozyklischen stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte der Proteine.** Hier sind zunächst drei Spaltungsprodukte der gewöhnlichen Eiweisse kurz zu erwähnen, nämlich das Prolin $C_5H_9NO_2$, das Histidin $C_6H_9N_3O_2$ und das Tryptophan

Prolin oder α-Pyrrolidinkarbonsäure (vergl. S. 1016)

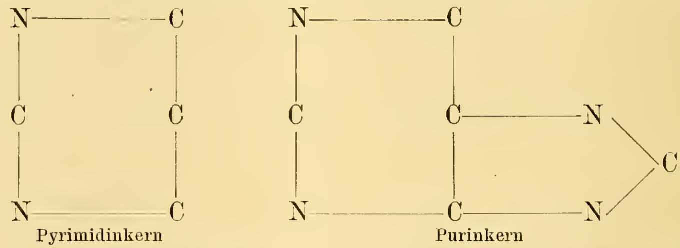
Histidin oder Imidazolaminopropionsäure

Tryptophan oder Indolaminopropionsäure

$C_{11}H_{12}N_2O_2$. Die linksdrehende Modifikation des **Prolins** wurde von E. Fischer 1901 unter den Produkten der Säurespaltung des Kaseins, Fibrins, Eieralbumins und Leims sowie unter den tryptischen Spaltungsprodukten des Kaseins gefunden. Willstätter hat die inaktive Form synthetisch dargestellt. Das **Histidin** wurde 1896 von Kossel unter den Spaltungsprodukten des Sturins gefunden. Mittels Säurespaltung lässt es sich aus den verschiedensten tierischen und pflanzlichen Eiweissstoffen sowie aus Horn, Leim, Seide Histon gewinnen. In Keimpflanzen entdeckte es E. Schulze. Das **Tryptophan** wurde von Hopkins & Cole 1902 unter den Produkten der Trypsinverdauung und unter denen der Säurespaltung der Eiweisssubstanzen gefunden. Es ist durch eine intensive Rotviolettfärbung mit Bromwasser ausgezeichnet. Diese war für ein Produkt der Trypsinverdauung schon längst bekannt gewesen. Das Tryptophan ist noch durch eine zweite Farbenreaktion ausgezeichnet. Taucht man ein mit starker Salzsäure befeuchtetes und dann mit Wasser

abgespültes Streichholz in eine konz. Lösung unserer Substanz, so nimmt es nach dem Trocknen eine tiefe Purpurfarbe an (Pyrrolreaktion). Da Indol ein Benzopyrrol ist, wird die Reaktion leicht verständlich. Ueber Pyrrol sei auf das S. 1016 Gesagte verwiesen. Ob die drei Substanzen bei Einführung grösserer Mengen giftig wirken können, ist nicht untersucht.

Von den stickstoffhaltigen Spaltungsprodukten der Nukleoproteide, die beim Abbau der Kernsubstanzen aller Zellen entstehen können, sind zwei Gruppen zu unterscheiden. Als erste Gruppe, welche den Purinkern enthält, sind **Hypoxanthin, Xanthin, Adenin** und **Guanin** zu nennen. Da diese sämtlich in **Harnsäure** übergehen können, wurden sie schon S. 153—161 zum Teil mit besprochen. Den dort gemachten Angaben ist als inzwischen erst entdeckt hinzuzufügen, dass nach Pfeiffer, Marco Almagia und anderen gewisse Organe des Menschen und der Säugetiere noch nach der Zerkleinerung die Fähigkeit besitzen, Harnsäure teils zu zerstören, teils synthetisch aufzubauen, wodurch die Giftfrage in ein ganz anderes Licht gerückt worden ist als bisher. Die Zerstörung geht im Reagenzglase wie im Organismus über Glyoxylsäure CHOCOOH, die als solche zum Teil unzersetzt im Harn auftreten kann. — Die zweite Gruppe von Spaltungsprodukten der Nukleoproteide enthält den Pyrimidinkern,



Pyrimidinkern Purinkern

dessen nahe Verwandtschaft zum Purinkern aus den beistehenden Strukturformeln ersichtlich ist. Der Pyrimidinring steckt im Uracil $C_4H_4N_2O_2$, im Thymin $C_5H_6N_2O_2$ und im Cytosin $C_{21}H_{30}N_{16}O_4$. Beim Zerkochen der Nukleinsäuren mit Schwefelsäure entstehen neben Hypoxanthin, Xanthin, Adenin und Guanin auch die eben genannten drei Substanzen. Das **Uracil** ist **[2,6]-Dioxypyrimidin** und kann auch künstlich dargestellt werden. Das **Thymin** ist **[5]-Methyluracil** und kann ebenfalls synthetisch gewonnen werden. Die Struktur des **Cytosins** ist noch nicht mit gleicher Sicherheit festgestellt worden. Für die Leichenuntersuchung ist von Wichtigkeit, dass es noch bei grosser Verdünnung mit Dragendorffs Reagens einen krystallinischen Niederschlag bildet und daher leicht für ein alkaloidisches Gift gehalten werden kann. Ueber die Wirkung aller drei Substanzen ist nichts bekannt.

7. Gruppe der **Polypeptide.** Alle Spekulationen über die Struktur der Eiweisskörper laufen darauf hinaus, dass in den Proteinmolekülen die Aminosäuren amidartig verkettet sind (E. Fischer, Hofmeister). Daher muss es für die physiologische Chemie von grösstem Interesse sein, dass es E. Fischer gelungen ist, aus den Aminosäuren solche amidartige Anhydride synthetisch darzustellen. Er nennt dieselben Polypeptide, weil sie den Peptonen nahe stehen. Bis jetzt ist

es ihm gelungen, nahezu 70 solcher Polypeptide darzustellen, welche in mehrere Untergruppen zerfallen, nämlich in **Dipeptide** der Monoaminosäuren (z. B. Glycylglycin) und der Diaminosäuren (z. B. Diaminopropionsäure-Dipeptid), in **Tripeptide** (z. B. Diglycylglycin), in **Tetrapeptide** (z. B. Triglycylglycin), in **Pentapeptide** (z. B. Tetraglycylglycin), in **Hexapeptide** (z. B. Pentaglycylglycin) und in **Heptapeptide** (z. B. Leucylpentaglycylglycin). Die Entstehungsweise und Struktur des Glycylglycins ist vielleicht folgende:

$$2\,CH_2(NH_2)COOH - H_2O = CH_2(NH_2)CO.(NH)CH_2COOH;$$

jedoch sind auch drei andere Strukturen möglich. Darüber, ob diese Peptide als solche giftige Wirkungen entfalten, liegen noch gar keine Versuche vor.

8. Gruppe der **Protamine.** Kossel betrachtet als Kern des Eiweissmoleküls eine allen Eiweissstoffen gemeinsame Atomgruppe, welche er Hexonkern nennt. Da dieser Kern in den drei oben angeführten Stoffen, dem Arginin, Histidin und Lysin enthalten ist, nennt er diese drei Verbindungen Hexonbasen. In Verbindung mit geringen Mengen anderer und zwar stickstoffarmer Atomgruppen wie z. B. mit Amidovaleriansäure bilden sie die Kosselschen ersten und einfachsten Eiweisskörper und heissen deshalb Protamine. Allen komplizierteren Eiweisssubstanzen gegenüber sind diese schwefelfrei und haben durchaus Basencharakter. Demgemäss bilden sie auch krystallisierende Salze. Ich habe sie schon S. 495 u. 648 erwähnt und aufgezählt. Hier sei nur nochmals auf sie hingewiesen und genauer gesagt, inwiefern sie sämtlich giftig wirken: 1) Sie erniedrigen den Blutdruck sehr stark und zwar durch periphere Gefässlähmung. 2) Sie verzögern die Blutgerinnung unter gewissen Umständen, wie dies von den Peptonen schon längst bekannt war. 3) Sie vermindern die Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten. 4) Sie machen Atmungsstörungen. 5) Sie schwächen die Herzthätigkeit. An das Ammoniak erinnern diese Wirkungen allerdings nicht mehr. Ihre nächsten hydrolytischen Umwandlungsprodukte, die **Protone,** wirken bereits viel schwächer giftig. Gewisse Verbindungen der Protamine mit anderen Eiweissen werden von Kossel & Lilienfeld als **Histone** bezeichnet. Sie haben in chemischer Hinsicht auch noch den Charakter starker Basen und sind ebenfalls noch giftig. Ihre Wirkungen ähneln denen der Protamine. Hierher gehören das Histon aus den Leukocyten der Thymusdrüse, das Histon der roten Blutkörperchen der Gans, das Globin aus dem Hämoglobin der Säugetiere, das Scombron des Makrelensamens, das Gadushiston des Kabeljausamens, das Lotahiston aus dem Samen von Lota, das Arbacin des Seeigelspermas etc.

Lit. Aïssa Hamdy, Étude clinique et physiologique sur la propylamine et la trimethylamine. Paris 1873. — Laborde, Gaz. méd. de Paris 1873, Nr. 26, p. 356; Nr. 26, p. 367 (Trimethylamin). — Dujardin-Beaumetz, ibid. Nr. 26, p. 356; Nr. 27, p. 372; Bullet. gén. de thér. 30 avril et 15 mai (über dasselbe); Compt. rend. **77**, 1873, p 1247 (Amylamin). — Bourdet, Étude sur la trimethylamine. Thèse de Paris 1873. — Gaehtgens, Dorpater med. Ztschr. 1873, **4**, p. 185. — Brieger, Untersuchungen über Ptomaine, 3 Teile. Berlin 1885—1886. — Udránsky & Baumann, Chem. Ber. Jg. **21**, 1888, p. 2938. — Brieger, Virch. Arch. Bd. **115**, 1889, p. 483. — N. Kulneff, B. kl. W. 1891, Nr. 44 (Trimethylamin im Kot). — Combemale, Bull. gén. de thér. 1893, mars-avril (Methyl-, Dimethyl-, Trimethylamin). — Garzia, Z. f. physiol. Ch. Bd. **17**, 1893, p. 543 (Hexa-

methylendiamin). — Florence, Archives d'Anthropol. crim. **10**, 1895, p. 417 u. 520; **11**, 1896, p. 37, 146 u. 249. — Derselbe, Monographie du sperme. Paris 1897. — Carrara, Gaz. med. di Torino **49**, 1898, Nr. 26 (Florencesche Krystalle, viel Lit.). — M. Barberio, Rendic. della R. Accad. delle scienze fisiche e mat. di Napoli 1905, fasc. 4 (Krystalle aus dem Sperma mittels Pikrinsäure). — Attilio Ceridalli, Vj. f. ger. Med. Bd. **31**, 1906, p. 27 (über dasselbe). — Masao Takayama, Beitr. zur Toxikologie und gerichtl. Med. Stuttgart 1905, p. 169 (mit Tafel von Florenceschen Krystallen, nach eigener Methode dargestellt). — Ad. Bickel, Exp. Unters. über die Pathogenese der Cholämie etc. Wiesbaden 1900 (Leucin macht, auf die Hirnrinde aufgetragen, Krämpfe). — B. W. Michin, Gyn. Cbl. 1902, Nr. 46, p. 1390 (Trimethylamin). — Kakowski, Arch. internat. de Pharmacod. **15**, 1905, p. 60. — v. Poehl, Tarchanow & Wachs, Rationelle Organotherapie. Petersburg 1905—06 (enthält die gesamte Lit. über Spermin). — H. Thierfelder, Hoppe-Seylers Handb. d. physiol.-chem. u. path.-chem. Analyse, siebente Aufl. Berlin 1903. — Kossel, B. kl. W. 1904, Nr. 41, p. 1066. — E. Fischer, Chem. Ber. Jg. **39**, 1906, p. 530 (mit erschöpfender chem. Lit.). — Hg. Wiener, Arch. exp. P. Bd. **42**, 1899, p. 375 (Bildung u. Zersetzung der Harnsäure). — Wilh. Pfeiffer, Hofm. Beitr. **7**, 1906, p. 463 (über dasselbe). — M. Almagia, ebenda p. 459 u. 466 (über dasselbe). — Siegfried. Chem. Ber. Jg. **39**, 1906, p. 397 (Abscheidung von Glycylglycin etc.).

29. Kohlensäure.

Aet. Die Kohlensäure CO_2, Acidum carbonicum, ist zwar stets in der Atmosphäre enthalten, aber nur zu 2,66 Teilen in 10 000 Teilen Luft, und wirkt daher bei dieser geringen Menge auf Menschen und Tiere nicht ein. Wohl aber strömt sie an manchen vulkanischen Stellen (Mofetten) aus der Erde, von denen die Hundsgrotte von Puzzuoli bei Neapel und das Giftthal von Java toxikologisch berühmt sind. Fast alle Quellwasser enthalten CO_2, wirken dadurch aber nicht giftig, sondern angenehm erfrischend, besonders die als Säuerlinge bezeichneten Mineralwasser. Bei den verschiedensten Verwesungs-, Fäulnis- und Gärungsprozessen bildet sie sich, von denen für uns hier namentlich die Gärung des Weines und Bieres Interesse hat, weil in den Kellereien, wo solche Prozesse vor sich gehen, schon häufig Menschen an CO_2 gestorben sind. Weiter bildet sie sich bei den Verbrennungsprozessen im Ofen und ist daher ein wesentlicher Bestandteil des S. 864 besprochenen Kohlendunstes. Ebenso bildet sie sich bei den Verbrennungsprozessen im tierischen und menschlichen Körper, wird durch die Exspiration abgegeben an die umgebende Luft und kann in Räumen, wo Tiere und Menschen eng zusammengepfercht sind und keine genügende Ventilation besteht, sich so stark anhäufen, dass sie giftig wirkt. Ein indischer Fürst liess in Calcutta 146 gefangene Engländer in einem engen Turmzimmer mit nur einem sehr kleinen Fenster einschliessen und tötete sie binnen einer Nacht dadurch fast sämtlich mittels CO_2. Auf Sklavenschiffen ist dies oftmals vorgekommen. Man nennt diese Todesart, die in einfacherer Weise durch Zuschnüren der Trachea oft genug in praxi herbeigeführt wird, Erstickung. Dabei spielt neben CO_2-Anhäufung auch der O_2-Mangel eine grosse Rolle, so dass die Erstickung nicht als reine CO_2-Vergiftung angesehen werden kann. Bei dem bekanntlich nur im Dunkeln vor sich gehenden Atmungsprozesse der Pflanzen wird auch CO_2 gebildet und an die Atmosphäre abgegeben, und daher ist es unrichtig, im Schlafzimmer Blattpflanzen zu

halten. Bei der Zersetzung der sich in mächtigen Schichten der Erdrinde findenden kohlensauren Salze der alkalischen Erden (Kalk, Kreide, Marmor, Magnesit etc.) durch stärkere Säuren bildet sich in ungeheuren Mengen CO_2; sie wird daraus zu technischer Verwertung häufig hergestellt und kann dabei schädliche Wirkungen entfalten, namentlich beim Platzen einer der Bomben, in welchen sie zu Flüssigkeit komprimiert in den Handel kommt.

Wirk. Die CO_2 hat eine lokale Wirkung auf die Applikationsstelle und eine resorptive auf Gehirn, Rückenmark, Herz, Gefässe, Darm etc. Die Lokalwirkung besteht auf der Haut in Prickeln, Jucken, Stechen, Wärmegefühl, Vertaubung, schliesslich in Anästhesie. Häufig bricht gleichzeitig reichlicher Schweiss aus. Auf Schleimhäuten kommt es bei lokaler Wirkung nach dem Stechen und Prickeln zu Rötung und Schmerzen (am Auge), später ebenfalls zu Anästhesie. Im Darmkanal werden CO_2-haltige Flüssigkeiten rascher aufgesaugt und in der Niere wieder ausgeschieden als CO_2-freie (Quincke). Das Hämoglobin wird durch ein Uebermass von CO_2 (im Reagenzglase, aber nicht in unserem Körper) wie von allen Säuren zu Hämatin zersetzt, das Oxyhämoglobin vorher zu Acidhämoglobin. Skelettmuskeln verlieren in CO_2 ihre Erregbarkeit; das Herz der Warm- und Kaltblüter wird von CO_2 zum Flimmern gebracht bezw. gelähmt; O_2 macht es aber wieder funktionsfähig. Die Erregbarkeit des Herzmuskels wird nach Straub anfänglich gesteigert. Beim Darm handelt es sich um Reizung der Schleimhaut und der motorischen Centra. Die Flimmerbewegung wird durch CO_2 sistiert. Das Gehirn und Rückenmark werden erst gereizt, so dass es zu Blutdrucksteigerung, Peristaltik und Pulsverlangsamung durch centralen Vagusreiz, zu intensiveren Respirationen und geringer psychischer Erregung kommt; dann folgt Lähmung.

Die Resorption erfolgt von allen Schleimhäuten, von der Lunge, vom subkutanen Gewebe und selbst von der äusseren Haut aus. Eine Umwandlung im Körper findet nur insofern statt, als die Karbonate des Blutes und der Gewebe zeitweise sich mit CO_2 verbinden und dabei in Bikarbonate übergehen. Die Ausscheidung erfolgt quantitativ wieder als CO_2 durch die Lunge, den Harn, die Haut und die Darmentleerungen.

Sympt. Im Munde und Schlunde verursacht die CO_2 säuerlichen Geschmack, Kitzeln, Prickeln, Brennen. Dasselbe gilt von der Nase. Im Kehlkopf veranlasst unverdünntes CO_2-Gas Reizung und Glottisverschluss. Im Magen entsteht Rötung der Schleimhaut, Prickeln und ein Gefühl der Wärme. Die Peristaltik wird angeregt; bei grossen Dosen kann Erbrechen und Durchfall eintreten. Die Respirationen werden schon bei 4% CO_2 trotz eines Ueberschusses von Sauerstoff tiefer und langsamer, der Blutdruck vom vasomotorischen Centrum aus gesteigert und die Pulsfrequenz verlangsamt. Trotzdem konnten Kaninchen bei Versuchen von Haldane & Smith in einer Atmosphäre mit 4% CO_2 elf Tage ohne Schaden leben. Nach Versuchen von Axel Holst an weissen Mäusen sind jugendliche Individuen gegen CO_2 viel weniger tolerant als erwachsene. Ferner setzt der Einatmung des Giftes vorhergegangene Körperbewegung (Arbeit) die Resistenzfähigkeit gegen CO_2 herab. Das Bewusstsein wird nach einem kurzen Excitationsstadium umnebelt und

schliesslich ganz aufgehoben. Im sogen. zweiten Stadium der Erstickung kommt es bekanntlich bei den völlig bewusstlos daliegenden Patienten zu heftigen Konvulsionen, die sogar tetanusähnlich werden können. Diese beruhen nicht etwa, wie man früher glaubte, auf Sauerstoffentziehung, sondern treten auch bei einem Ueberschuss von Sauerstoff ein. In einem Gemisch von 35—50% CO_2 neben dem nötigen Sauerstoff sterben Kaninchen nach 30—45 Minuten. Bei fast reiner CO_2 tritt nach wenigen schnappenden Inspirationen sofort Lähmung ein. Wenn Arbeiter beim Hineintreten in einen Gärkeller oder beim Einsteigen in ein Loch, welches CO_2-Luft enthält, sofort wie vom Blitze getroffen umfielen und nach kurzer Zeit starben, so hat dabei ausser der CO_2-Anhäufung wohl meist auch die O_2-Verarmung der Luft mitgewirkt. Ueber die Symptome nach kleinen Dosen haben wir wichtige Versuche an Menschen, welche Emmerich sowie Lehmann mitgeteilt haben. Der CO_2-Gehalt eines Raumes, in welchem sich 10 Menschen versuchshalber befanden, wurde bis auf 8,5% erhöht. Nach einigen Minuten röteten sich die Gesichter und die Atemzüge wurden fortwährend tiefer und schneller. Nur einer der 10 Menschen vermochte die Atemnot 25 Minuten zu ertragen. Bis auf ein leichtes Kopfweh verschwanden alle Störungen an der frischen Luft sofort. Lehmann und seine Schüler konnten bei 2,5% CO_2 in der Zimmerluft stundenlang ohne Störung sich aufhalten. Die beim Trinken mussierender Getränke aufgenommene CO_2 ist zu gering und wird zu rasch wieder abgegeben, um ernste Störungen verursachen zu können.

Ther. Sofortige Entfernung aus der schädlichen Atmosphäre, künstliche Atmung in frischer Luft, allenfalls Einblasung von Sauerstoff nach dem Ueberdruckverfahren.

Nachw. Man beschickt mit einem abgemessenen möglichst grossen Volumen der fraglichen Luft eine Flasche, deren CO_2 durch ein abgemessenes Quantum von Barytwasser absorbiert wird. Durch Zurücktitrieren des Barytwassers findet man den Verlust an $Ba(OH)_2$ und berechnet daraus die Menge des gebildeten Baryumkarbonates und daraus die der CO_2.

Lit. Buchheim, Arch. exp. P. Bd. **4**, 1875, p. 144. — Quincke, ebenda Bd. **7**, 1877, p. 101. — Runge, ebenda Bd. **10**, 1879, p. 324. — Friedländer & Herter, Z. f. physiol. Ch. Bd. **2**, 1878, p. 99 u. Bd. **3**, 1879, p. 19. — Harnack & Witkowski, Arch. exp. P. Bd. **11**, 1879, p. 19 (Wirk. aufs Froschherz). — Bokai, ebenda Bd. **23**, 1887, p. 220 (Wirk. auf den Darm). — Dreser, ebenda Bd. **24**, 1888, p. 235 (Wirk. aufs Froschherz). — Haldane & Smith, Journ. of pathol. and bacteriol. **1**, 1893, Heft 2. — Axel Holst, Tidskrift for den norske Laegeforening 1894, 1. Mai. — K. Caröe, Virch. Jbt. 1894, I, p. 381 (CO_2-Verg. durch Papierabfälle). — G. Lopriore, Jahrb. f. wiss. Botanik Bd. **28**, 1895, p. 531 (Wirk. auf Protoplasmaströme u. auf Sporen). — J. Rosenthal, Physik.-med. Soc. zu Erlangen, Sitz. vom 8. Juli 1895 (CO_2-Bestimmung). — K. B. Lehmann, Arch. f. Hyg. Bd. **34**, p. 335. — Straub, Arch. exp. P. Bd. **45**, 1901, p. 380. — Magnus, ebenda Bd. **47**, 1902, p. 207 (Einblasung von CO_2 in die Gefässe des Katzenherzens). — Heinr. Lahmann, Die Kohlensäurestauung in unserem Körper (Carbonacidämie u. Carbonacidose). Stuttgart 1905 (ganz unrichtige Vorstellungen über CO_2). — A. v. Korányi & J. Bence, Pflüg. Arch. Bd. **110**, 1905, p. 513 (physik.-chem. Untersuchungen über die Wirk. der CO_2 aufs Blut). — Manche Einzelheiten z. B. über Unfälle durch Kohlensäurebierdruckapparate sind in der Zeitschr. f. d. gesamte Kohlensäureindustrie nachzulesen.

Anhang. Das soeben von Diels & Wolf entdeckte **Kohlensuboxyd** $C(CO)_2$ ist eine Flüssigkeit, welche bei Zimmertemperatur verdampft. Die Dämpfe haben einen an Akrolein und Senföl erinnernden

Geruch und greifen Augen, Nase und Kehlkopf heftig an und machen Erstickungsanfälle. Mit Wasser verbindet sich das Kohlensuboxyd nach der Formel:

$$\underset{\text{Kohlensuboxyd}}{C\begin{matrix}\diagup CO\\ \diagdown CO\end{matrix}} + \begin{matrix}H_2O\\ H_2O\end{matrix} = \underset{\text{Malonsäure}}{CH_2<\begin{matrix}COOH\\ COOH\end{matrix}}.$$

Pharmakologische Versuche mit diesem hochinteressanten neuen Gifte liegen noch nicht vor.

30. Chinin.

Botanisches. Die sogen. echten Chinarinden stammen von verschiedenen Arten und Varietäten der Gattung Cinchona L. (Rubiaceae) ab und sind in Südamerika auf den Anden heimisch. Seit Mitte des vorigen Jahrhunderts werden diese Arten auch auf Java und in Britisch-Ostindien kultiviert. Die wichtigsten Arten sind Cinchona officinalis L., Cinch. Calisaya Wedd. und var. Ledgeriana, Cinch. succirubra Pav. Die sogen. China cuprea ist keine Cinchonenrinde, sondern stammt von Remijia pedunculata Trian., welche eine Abart der Remijia Purdieana Wedd. sein soll. Auf die Handelsnamen der übrigen Rinden gehe ich hier nicht ein. Die echten Chinarinden enthalten bei richtig geleitetem Kulturverfahren weit über 10% Alkaloide. Dieselben werden in den Blättern gebildet und dann in die Rinde fortgeführt.

Chemisches. Die Chinabasen kommen in den Rinden in Form von Salzen der Chinasäure, Chinagerbsäure (vergl. S. 151) und Chinovasäure vor. Neben diesen Salzen enthalten die Rinden im trockenen Zustand einen Farbstoff, das Chinarot, einen Bitterstoff, das Chinovin und ein Phytosterin bezw. diesem ähnliche Substanzen (Cinchol, Cupreol). Es sind im ganzen über 20 Chinabasen aus den Rinden isoliert worden; zu diesen kommen eine grosse Zahl künstlicher Umwandlungsprodukte. Von den präformierten nenne ich:

Aus echten Chinarinden:

$C_{19}H_{22}N_2O$ Cinchonin.
$C_{19}H_{22}N_2O$ Cinchonidin.
$C_{19}H_{22}N_2O$ Homocinchonin.
$C_{19}H_{24}N_2O$ Hydrocinchonin s. Cinchotin.
$C_{19}H_{24}N_2O$ Hydrocinchonidin.
$C_{20}H_{24}N_2O_2$ Chinin.
$C_{20}H_{24}N_2O_2$ Chinidin s. Conchinin.
$C_{20}H_{24}N_2O_2$ Chinicin.
$C_{20}H_{26}N_2O_2$ Hydrochinin.
$C_{20}H_{26}N_2O_2$ Hydrochinidin s. Hydroconchinin.
$C_{19}H_{24}N_2O_2$ Chinamin.
$C_{19}H_{24}N_2O_2$ Conchinamin.
$C_{23}H_{26}N_2O_4$ Aricin.
$C_{23}H_{26}N_2O_4 + 2H_2O$ Cusconin.
$C_{16}H_{18}N_2O$ Paricin.
? Cuscamin.
? Javanin.
$C_{38}H_{44}N_4O_2$ Dicinchonin.
$C_{40}H_{46}N_4O_3$ Diconchinin.
? Cusconidin.
? Cuscamidin.

Aus Remijiarinden:

$C_{19}H_{22}N_2O_2$ Cuprein.
$C_{19}H_{24}N_2O$ Cinchonamin.
$C_{23}H_{26}N_2O_4$ Concusconin.
$C_{22}H_{26}N_2O_4$ Chairamin.
$C_{22}H_{26}N_2O_4$ Conchairamin.
$C_{22}H_{26}N_2O_4$ Chairamidin.
$C_{22}H_{26}N_2O_4$ Conchairamidin.

Die Struktur des Chinins ist noch nicht endgültig festgestellt. Wahrscheinlich entspricht sie der beistehenden Formel und bildet die Verbindung eines Pyridinderivates mit einem Chinolinderivate:

CH
HC CH
HC CH
N
Pyridin

CH
H_2C CH_2 CH.CH:CH_2
(HO)C CH_2 CH_2
N
—CH_2

CH CH
C
HC CH
HC CH
C
N CH
Chinolin

C CH
C
HC CO.CH_3
HC CH
C
N CH
Chinin

Sprengt man die Verbindung des Chinolinringsystems mit dem Pyridinringe durch Oxydationsmittel, so erhält man die Chininsäure, welche ihrer Struktur nach eine γ-Karbonsäure des p-Methoxychinolins ist. Die Erforschung der oberen Hälfte der Chininformel, die man den Loiponteil des Chinins nennt, bot dagegen grosse Schwierigkeiten. Erst kürzlich ist es Koenigs gelungen, eine Base darzustellen, von welcher sich höchst wahrscheinlich der Kern dieser Hälfte des Moleküls der Chinaalkaloide herleitet. Koenigs bezeichnete den von ihm dargestellten Körper als Aethylchinuclidin und gab ihm gemäss seiner synthetischen Darstellung folgende Formel:

CH
H_2C CH_2 CH—C_2H_5
H_2C CH_2 CH_2
N
Aethylchinuclidin

COOH
C CH
C
HC C.OCH_3
HC CH
C
N CH
Chininsäure

Vergleicht man diese Formel mit der oberen Hälfte der Chininformel, so bemerkt man die grosse Aehnlichkeit der beiden Verbindungen. In engster Beziehung zum Chinin steht das in den Chinarinden ebenfalls vorkommende Cinchonin, welches sich chemisch durch das Fehlen des OCH_3, d. h. der Methoxylgruppe, vom Chinin unterscheidet. Dementsprechend liefert das Cinchonin beim Schmelzen mit Aetzkali Chinolin, während Chinin dabei Methoxychinolin liefert. Zwischen Chinin und Cinchonin steht das Cuprein der China cuprea, welches als ein entmethyliertes Chinin aufgefasst werden kann.

Wirk. Keineswegs wirken alle Chinabasen gleichartig. Wir reden hier zunächst vom Chinin, dem sich nur Conchinin (s. Chinidin) und Cuprein anschliessen, die im Gegensatz zu den später zu nennenden Alkaloiden bei grossen Dosen mehr lähmend als reizend wirken. Das Chinin ist ein typisches Protoplasmagift, welches nicht nur gewisse einzellige Wesen (Paramäcien, Plasmodien), sondern auch Flimmerzellen, weisse und rote Blutkörperchen, Nervenzellen, Muskelzellen, Pflanzenzellen, Enzyme etc. bei genügend grosser Dose lähmt und zum Absterben bringt. Nach Schmiedeberg ist zu vermuten, dass bei kleineren Dosen eine Stärkung der Vitalität bezw. eine Erhöhung der Funktionsfähigkeit der betreffenden Zellen eintritt. Betreffs der Beeinflussung des Cohnheimschen Emigrationsversuches der weissen Blutkörperchen aus den Gefässen entzündeter Gewebe durch Chinin, auf welche zuerst Binz aufmerksam gemacht hat, sei auf die erschöpfende Arbeit meines Schülers Schumacher verwiesen. Der Teilungsprozess der Zellkerne wird durch Chinin nach O. Hertwig gestört. Bakterien, Schimmelpilze, Gärungen etc. werden erst bei relativ grossen Dosen unseres Alkaloides lähmend beeinflusst. Die Wirkung auf isolierte Muskeln des Frosches und Kaninchens besteht nach Santesson darin, dass die Arbeitsleistung bei Einzelzuckungen mit steigender Belastung im Vergleich zum Arbeitsquantum der Muskeln normaler Tiere anfangs um das 2—6fache gesteigert wird. Vielleicht hängt damit die wehenverstärkende Kraft zusammen, welche das Chinin nach Schatz sowie nach Baecker bei Gebärenden und Wöchnerinnen entfaltet. Aber dafür ermüdet der Muskel viel früher als der normale und erholt sich weit schwerer und unvollkommener als der normale. Die gesamte bis zur Erschöpfung geleistete Arbeit ist geringer als die des unvergifteten Muskels. Die ganze Wirkung ist so zu deuten, dass das Kontraktionsvermögen der Muskeln anfangs erhöht wird, indem bei gleichbleibender Kontraktionsdauer erst die Geschwindigkeit der Kraftentfaltung gesteigert, dann beschränkt und zuletzt ganz aufgehoben wird. Da Kurarisieren an der Erscheinung nichts ändert, muss es sich um eine Wirkung auf die Muskelsubstanz handeln. An der Steigerung und nachherigen Verminderung der Leistung der Skelettmuskeln des Kaninchens sind etwaige Zirkulationsstörungen unbeteiligt. Am isolierten Froschherzen ist die Chininwirkung noch bei 50 000facher Verdünnung nachweisbar. In der Diastole wird das Volumen des Herzens grösser als in der Norm; da aber in der Systole das Volumen ebenfalls grösser wird, nimmt das Pulsvolumen nicht zu, sondern die Arbeitsleistung ab. Nur wo störende Zusammenziehungen bestanden, werden diese durch das Mittel beseitigt. Die Frequenz des Herzschlages nimmt durch Chinin selbst bei Anwesenheit von Atropin ab. Die Gefässe isolierter überlebender Organe werden, wie ich dargethan habe, durch Chinin stark erweitert. Sowohl dadurch als durch eine Lähmung der vasomotorischen Centra sinkt der Blutdruck. Die Wärmeabgabe wird infolge der Erweiterung der Hautgefässe gesteigert. Ebenso geht die Erregbarkeit des die Temperatur des Körpers regulierenden Centrums herab, d. h. etwa bestehendes bakterielles oder nicht bakterielles Fieber sinkt unter Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge. Es ist sehr wohl möglich, dass dabei eine Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der die Verbrennungen in den Geweben bedingenden oxydativen Enzyme mit

beteiligt ist. Die Herabsetzung der Leistungsfähigkeit der Hirnrinde äussert sich als Benommenheit (Chininrausch). Auch die Centra der Sinnesorgane werden paralysiert und können dauernd funktionsunfähig werden. Der Tod erfolgt bei einzelnen Tierarten unter Lähmung des Atemcentrums bei gleichzeitiger starker Schwächung der Herzthätigkeit ohne Excitationserscheinungen. Beim Menschen können im Chininkoma Konvulsionen auftreten. — Eine Art chronischer Verg. tritt bei Menschen auf, welche dauernd grosse Dosen Chinin wegen Malaria einnehmen müssen. Dabei leiden alle Organe, namentlich aber der Magendarmtraktus und das Centralnervensystem.

Die Resorption des neutralen salzsauren Salzes erfolgt von allen Körperhöhlen, vom subkutanen Gewebe und vom Magendarmkanal aus. Das früher viel benutzte neutrale Sulfat belästigt den Magen stärker als andere Salze und kann Erbrechen erregen. Der Stoffwechsel wird von dem resorbierten Teile des Chinins nach kurzer Steigerung erheblich retardiert, so dass die Stickstoffausscheidung sinkt (Kumagawa). An der Injektionsstelle treten im subkutanen Gewebe Schmerzen und entzündliche Veränderungen ein. Das in die Zirkulation eingetretene Chinin wird, falls es nur in therapeutischen Dosen gegeben war, zum grössten Teile gänzlich zerstört; der Rest findet sich nach Versuchen von Merkel an Hunden im Harn als schwach basisches Umwandlungsprodukt. Bei toxischen Dosen kann auch ein fast oder ganz unverändertes Chinin sich im Harn vorfinden. Auch Speichel, Schweiss und Milch können Spuren davon enthalten. Nach subkutaner Einspritzung grosser Dosen bei Tieren wird ein Teil des Alkaloides auch in den Magendarmkanal ausgeschieden und erscheint im Kot in kaum veränderter Form.

Die **Dos. let.** betrug bei den wenigen akut zum Tode gekommenen Vergiftungen meist 8—15 g; nur in einem Falle wurden 15 g und in einem anderen 20 g überstanden.

Die **Sympt.** bestehen in Leibschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Ohrensausen, Schwerhörigkeit, Anosmie, Taubheit, Amaurose, dauernder Erblindung, Sprachstörungen, Paresen der Glieder, Schüttelfrösten, kalten Schweissen, mehrtägigem schweren Kollaps, Somnolenz. Auch Psychosen, Anschwellung des Gesichts und der Zunge, Hautausschläge, Hämoglobinurie, Methämoglobinurie (Schwarzwasserfieber), Ikterus, Blutbrechen, blutige Diarrhöe, Abort, wochenlang anhaltende Albuminurie, Fieber, Cyanose sind beobachtet worden. In dem 1896 von Strzyzowski und Petroff in Sofia beobachteten Vergiftungsfalle hatte eine 22jährige Lehrerin in suicidialer Absicht 15 g Chininsulfat eingenommen und den Saft von zwei Zitronen nachgetrunken, wodurch die Lösung des Alkaloides begünstigt worden war. Nach 2½ Stunden fühlte sie sich sehr schlecht, hatte Ohrensausen, Schwindel, Erbrechen und sah bleich aus. Nach 4 Stunden war sie gänzlich bewusstlos und hatte Zuckungen. Der Puls war klein, aber regelmässig, die Atmung normal. Nach 5 Stunden heftige Zuckungen; Herzthätigkeit schwach, unregelmässig; Pupillen reaktionslos; Extremitäten kühl; mehrfaches Erbrechen. Nach 6 Stunden nochmals Konvulsionen, unter denen der Tod erfolgte. — In Fällen, wo Erholung eintrat, blieben für Wochen oder Monate oder lebenslang Seh- oder Hörstörungen beiderseitig zu-

rück. — Chininexantheme schon nach kleinen Dosen sind etwas Häufiges. Ueber die Chininkrätze sei auf S. 578 verwiesen.

Sekt. Früher erklärte man die vereinzelten Fälle von dauernder Taubheit oder Blindheit infolge Gebrauchs von Salicylaten oder von Chinin durch Blutaustritte. Nach neueren Versuchen von Wittmaack und von Haike handelt es sich jedoch nicht sowohl um Blutaustritte, sondern, was die Wirkung des Chinins auf das Gehörorgan anlangt, um degenerative Veränderungen der Ganglienzellen des Ganglion acusticum, vestibulare und spirale. Im Auge treten die schon S. 578 erwähnten Störungen auf. Man nimmt schon bei Lebzeiten Blasswerden der Papille und ischämische Verengerung der Netzhautgefässe bis zu fadenförmiger Verdünnung, ja bis zu völliger Obliteration derselben wahr. Immerhin ist die Chininamblyopie bei uns doch so selten, dass Uhthoff unter 100000 Augenkranken nur einen einzigen solchen Fall gesehen hat. Geht das Uebel nicht rasch zurück, so entwickeln sich endovaskulitische Wandverdickungen, ja völlige Obliterationen der Gefässe. Tierversuche mit Rücksicht auf die Augenveränderungen durch Chinin wurden von de Schweinitz, Clairborne, Holden, Druault und anderen angestellt. Danach handelt es sich in der Retina um Schwund der Nervenfaserschicht, der Ganglienzellenschicht und der inneren Körnerschicht. Chromatolyse der bipolaren Ganglienzellen ist leicht nachweisbar.

Nachw. Das freie Chinin hat die Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2 + 3H_2O$. Es schmilzt bei 57° im Krystallwasser, wird dann wieder fest und schmilzt von neuem bei 174,6° als wasserfreie Base. Es löst sich in 1600 Teilen kaltem Wasser, in 6 Teilen Weingeist, leicht in Chloroform und in Aether. Aus alkalischer wässeriger Lösung lässt es sich mit diesen beiden Lösungsmitteln ausschütteln. Angesäuertes Wasser löst es leicht; diese Lösungen drehen das polarisierte Licht nach links. Ebenso drehen die Lösungen der Salze des Cinchonidin nach links und die des Chinidin und Cinchonin nach rechts. Die Lösungen des Chinin und Chinidin in Sauerstoffsäuren fluoreszieren blau, die des Cinchonin und Cinchonidin dagegen fluoreszieren nicht. Da die Fluorescenz der Chininsalze noch bei 10000facher Verdünnung wahrnehmbar ist, kann man sie zum Nachweis des Alkaloides, falls die anderen fluoreszierenden ausgeschlossen sind, recht gut verwerten. Den Harn schüttelt man nach Zusatz eines Tropfens NH_3 mit Aether aus und löst den Verdunstungsrückstand in 5%iger Schwefelsäure. Die Fluorescenz dieser Lösung beobachtet man bei Magnesiumlicht, gegen dessen direkte Strahlen man das Auge geschützt hat (Denigès). Als zweite Identitätsreaktion fügt man zur Lösung eines Chininsalzes Chlorwasser oder Bromwasser und dann Ammoniak. Es entstehen grüne Flocken von Thalleiochin, die in weiterem NH_3 löslich sind. Neutralisiert man diese Lösung mit Säure, so geht das Grün in Himmelblau und bei Ueberschuss von Säure in Violett und Feuerrot über. Versetzt man eine schwach angesäuerte Chinin- oder Chinidinsalzlösung mit Brom, indem man Bromdämpfe zufliessen lässt und umschüttelt, so verlieren die Lösungen ihre Fluorescenz und färben sich gelblich. Darauf giebt man einen Tropfen Kupfersulfatlösung und tropfenweise Ammoniak zu. Nach dem ersten Tropfen färbt sich die Mischung pfirsichblütenrot, nach dem zweiten dunkelrot, später violett und grün. Die grüne Flüssigkeit wird durch Mineralsäuren blau bis violett gefärbt. Alkalien bringen die vorher grüne Farbe wieder hervor. Fügt man schon nach dem ersten Tropfen Ammoniak Mineralsäure hinzu, so geht die pfirsichrote Farbe direkt in Grün über. Fügt man der mit Bromdampf behandelten Lösung unter Umschütteln 1—2 Tropfen Ammoniak zu, so tritt die Thalleiochinreaktion ein, doch färbt sich die Flüssigkeit nach Zusatz eines Tropfens Kupfersulfatlösung sofort dunkelblau, welche Färbung durch Mineralsäuren nicht zerstört wird. Analoge Reaktionen lassen sich auch mit Chlorwasser erzielen, wenn man nicht zu starke Mineralsäuren anwendet. — Versetzt man eine Chininsalzlösung mit Bromwasser, Ferricyankalium und Borax, so färbt sich das Gemisch dunkelrot. Diese Reaktion ist sehr empfind-

lich. Alkoholisches Chininsulfat giebt mit Jod und Jodwasserstoff unter Umständen einen grünschillernden doppeltbrechenden schwerlöslichen krystallinischen Niederschlag von sogen. Herapathit. Am besten hält man sich zur Erzeugung dieser Krystalle ein Reagens vorrätig, welches aus 1 g J + 1 g 50%iger JH + 0,8 g H_2SO_4 + 50 g 10%igem Alkohol besteht. Dieses setzt man tropfenweis zu einer alkoholischen Chininlösung. Die nach einiger Zeit ausfallenden Krystalle enthalten auf je 1 Molekül Chinin $3 H_2SO_4 + 2 HJ + 4 J$. Van Leersum empfiehlt zur Herapathitreaktion ein Gemisch aus gleichen Teilen Wasser, Alkohol und Essigsäure, die mit Jodjodkalium hellgelb gefärbt ist. Die auf dem Uhrglas verdunstete Spur des Alkaloides wird mit einem Tropfen stark verdünnter Schwefelsäure versetzt und nun ein Tropfen des Reagens zugegeben; man sieht dann unter dem Mikroskop die Krystalle anschiessen. Auch für Schnitte der Chinarinden ist diese Methode brauchbar. — Mit Ammoniumpersulfat und Salzsäure färbt sich Chininsulfat nach Reichard gelbgrün, während die Nebenalkaloide diese Reaktion nicht geben. — Chininsalzlösungen geben, falls sie nicht zu verdünnt sind, mit Seignettesalz Krystallnadeln. Dasselbe geschieht bei Zusatz von Pikrinsäure. Mit dieser Säure erzielt man auch bei Patienten, welche Grammdosen des Mittels eingenommen haben, im Harn nicht selten einen krystallinischen Niederschlag. — Eine frische Mischung von gleichen Teilen 10%iger Natriumthiosulfatlösung und 5%iger Kupfersulfatlösung giebt unter gleichen Bedingungen ebenfalls einen gelben Niederschlag, aber er ist amorph. — Nicht zu verdünnte Lösungen von salzsaurem oder schwefelsaurem Chinin oder Chinidin geben mit 1 Tropfen Wasserstoffsuperoxyd und 1 Tropfen 10%igem Kupfersulfat beim Kochen erst himbeerrote, dann blauviolette und zuletzt grüne Färbung. — Die Ausschüttelung der Alkaloide Chinin, Cinchonin und Conchinin aus Organextrakten, Harn etc. geschieht entweder nach Erdmann-Uslar oder nach Dragendorff mittels Aether oder mittels Chloroform aus alkalischer Lösung. Chinin geht übrigens auch in Benzin sowie in Petroläther über. Die Zersetzungsprodukte der drei genannten Alkaloide lassen sich in Gegensatz zu den unveränderten Alkaloiden bequem aus saurer Lösung ausschütteln und zwar das des Chinin und Conchinin durch Chloroform. Die unverändert wieder erhaltene Portion des Chinins ist durch ihren ungemein bitteren Geschmack sowie durch ihre Fluorescenz ausgezeichnet. Das eine sich im Organismus nach Dragendorff bildende Umwandlungsprodukt des Chinins, das Hydroxylchinin, fluoresziert ebenfalls, ist aber nicht bitter. Bei Einspritzung des Chinins unter die Haut von Tieren wird ein Teil des Chinins als Hydroxylchinin durch die Drüsen der Darmschleimhaut zur Abscheidung gebracht und erscheint im Kot. Das Cinchonin verwandelt sich nach Johannson im Organismus ebenfalls in ein nicht bitteres Alkaloid. Dasselbe ist in Wasser leicht löslich, wird aber durch Säuren teilweise abgeschieden. Es lässt sich bei Einspritzung des Cinchonins unter die Haut in Harn, Kot und Speichel nachweisen. Das Conchinin verschwindet zu 50% im Organismus, d. h. es verwandelt sich zur Hälfte in eine Substanz, die weder im Harn noch im Kot nachweisbar ist (Hartge). Ein zweiter, aber recht kleiner Teil verlässt den Organismus unverändert; ein dritter grösserer wandelt sich in ein Alkaloid um, das aus saurer Lösung durch Benzin und namentlich durch Chloroform ausgeschüttelt werden kann, nicht bitter schmeckt, aber fluoresziert. Cinchonidin verhält sich nach Thielick ähnlich. Merkel erhielt aus dem eingeengten Harn von Hunden, welche innerlich und subkutan salzsaures Chinin erhielten, durch Extraktion mit Aether und Ausschütteln des alkalisch gemachten Verdunstungsrückstandes vom Alkohol mittels Aether ein basisches Umwandlungsprodukt sowie aus demselben Harn auch eine saure Substanz. Beide Produkte reagierten nicht mit Brom und Ammoniak; das basische schmeckte bitter, das andere nicht. Das basische besass noch die pharmakologischen Wirkungen des Chinins für Frösche. Merkel glaubt, dass es durch Alkylierung und Oxydation entstanden ist. Als empfindlichstes Reagens bezeichnet er Kaliumquecksilberjodid.

Lit. Unruh, Virch. Arch. Bd. 48, 1869, p. 227 (Wirk. auf Harnstoffbildung). — Chaperon, Pflüg. Arch. Bd. 2, 1869, p. 295 (Herabsetzung der Reflexerregbarkeit). — Kerner, ebenda Bd. 2, 1869, p. 200; Bd. 3, 1870, p. 93; Bd. 5, 1872, p. 27; Bd. 7, 1873, p. 122. — Schulte, Ueber den Einfl. des Ch. auf einen Oxydationsprozess im Blute. Diss. Bonn 1870 (mit Zuntz). — Jansen, Ueber den Einfl. des schwefels. Ch. auf die Körperwärme u. den Stickstoffumsatz. Diss. Dorpat 1872. — Zahn, Zur Lehre von der Entzündung u. Eiterung. Diss. Heidelberg

1872. — Buss, Das Fieber. 1874, p. 74 (Ch. vermindert die CO_2-Produktion). — Heidenhain, Pflüg. Arch. Bd. **9**, 1874, p. 345 (atropinartige Wirk. bei Injektion in die Speichelgänge). — Strassburg, Arch. exp. P. Bd. **2**, 1874, p. 334 (resp. Stoffwechsel). — v. Boeck & Bauer, Z. f. Biol. Bd. **10**, 1874, p. 336 (Gasstoffwechsel). — Schroff, Wiener med. Jb. 1875, p. 175 (Herabsetzung der Erregbarkeit der Centra). — Jerusalimsky, Ueber die phys. Wirk. des Ch. Diss. Berlin 1875. — H. Heubach, Arch. exp. P. Bd. **5**, 1875, p. 1 (anfangs Steigerung der Reflexerregbarkeit). — C. Binz, Das Ch. Berlin 1875. — Arth. Hoffmann, Arch. exp. P. Bd. **7**, 1877, p. 243 (die Hippursäurebildung in der Niere wird gestört). — Oppenheim, Pflüg. Arch. Bd. **23**, 1880, p. 475 (Harnstoffbildung). — C. Scharrenbroich, Arch. exp. P. Bd. **12**, 1880, p. 33. — Tomaselli, W. m. W. 1881, Nr. 51 (Verg.). — Kirchner, B. kl. W. 1881, p. 49 (Wirk. aufs Ohr bei Tieren). — Derselbe, Med. Cbl. 1883, p. 665. — Högyes, Arch. exp. P. Bd. **14**, 1881, p. 129 (Wirk. auf die Temp. des Kan.). — Hans Brunner, Ueber Chininamaurose. Diss. Zürich 1882 (wichtige Kasuistik). — Arntz, Pflüg. Arch. Bd. **31**, 1883, p. 531 (Gasstoffwechsel). — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **17**, 1883, p. 324 (Wirk. auf Alkalescenz des Blutes). — Prior, Pflüg. Arch. Bd. **34**, 1884, p. 237 (Stoffwechsel des normalen und des fiebernden Menschen und des Hungerhundes unter Ch.). — Sassetzki, Virch. Arch. Bd. **93**, 1883, p. 485 (Stoffwechsel). — Th. Husemann, Pharm. Ztg. 1885, 16. Dez. (mehrere Verg.). — Kobert, Jahresber. der Pharmakotherapie pro 1884 (Strassburg 1885), p. 336 (Besprechung vieler Artikel). — W. v. Schroeder, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 296 (Wirk. auf Askariden). — H. Schulz, Virch. Arch. Bd. **109**, 1887, p. 21 (Wirk. kleiner Dosen auf den Magendarmkanal). — Th. Husemann, Ther. Mh. 1888, p. 7 (Fälle von schwerer Verg.). — Kumagawa, Virch. Arch. Bd. **113**, 1888, p. 134 (Stoffwechsel des Hundes). — J. Garafolo, Wiener med. Bl. 1890, Nr. 15 (Verg.). — E. Maragliano, Z. f. kl. M. Bd. **14**, 1890, H. 4 u. Bd. **17**, H. 4 (alle Fiebermittel erweitern die Hautgefässe). — Gottlieb, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 419 u. Bd. **28**, 1891, p. 167 (kalorim. Versuche am normalen u. fiebernden Kan.). — Friedmann, Ueber den Einfl. von Chloralhydrat, Chinolin, Chinin u. Antipyrin auf die Wärmeproduktion von Kan. Diss. Würzburg 1890. — Marcuse, Diss. Berlin 1890 (epileptiforme Krämpfe u. hallucinat. Irresein nach Ch.). — Pispiris, Progrès méd. 1891, Nr. 33 (Verg.). — Santesson, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 412 u. Bd. **32**, 1893, p. 321 (Herz- u. Muskelwirkung). — Grosskopf, Ther. Mh. 1892, p. 561 (Verg.). — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 118 (die Iris des Vogelauges wird muskulär gelähmt). — Dimmock, Virch. Jbt. 1893, I, p. 419 (grosse Ch.-Dosen ohne Einfluss auf den schwangeren Uterus). — Mettler, ebenda p. 419 (Hautjucken u. Erythem). — Ther. Gaz. 1893, p. 112 (Methämoglobinurie nach Ch.). — Irisawa, Arch. An. u. Phys. 1894, p. 203 (Stoffwechsel). — v. Noorden & Zuntz, Verh. der Berl. physiol. Gesellsch. 26. Jan. 1894 (Gasstoffwechsel). — Leop. Schumacher, Dorp. Arb. **10**, 1894, p. 2 (Auswanderung der Leukocyten, erschöpfende Lit.). — Bongers, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 422 (Ausscheidung in den Magen). — Roberts, Indian Med. Gaz. 1895, April; Ther. Gaz. 1895, p. 622 (20 g Ch. überstanden). — C. Strzyzowski, Pharm. Post 1896, Nr. 15, p. 170 (Verg. durch 15 g Ch.). — Aug. Murri, Ap.-Ztg. 1896, p. 199 (Fieber nach Ch.). — Below, B. kl. W. 1897, p. 1007 (Melanuria chinica). — Pohl, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 111 (Einfluss auf Synthesen im Org. gering). — G. E. de Schweinitz, Ophthalm. Rec. 1898, Nr. 8, p. 392 (exp. Chininamblyopie). — Holden, Transact. of the americ. Ophth. Soc. **34**, 1898, p. 405; Arch. f. Augenhk. Bd. **39**, 1899, H. 2 (über dasselbe). — Lo Monaco & Panichi, Arch. di Farmacol. 1899, p. 157; Atti della R. Accad. dei Lincei [5 ser.] **10**, 1901, 2. semestre p. 272 (Wirk. auf Malariaplasmodien). — Cavazzani, Schm. Jb. Bd. **268**, 1900, p. 8 (Ch. hemmt die Verzuckerung des Glykogens in der herausgeschnittenen Leber). — Liepelt, Arch. exp. P. Bd. **43**, 1900, p. 151 (Einfluss auf den Gaswechsel des ges. Menschen). — Stühlinger, ebenda Bd. **43**, 1900, p. 177 (Einfluss auf den Wärmehaushalt bei Tieren). — L. Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittel, dritte Aufl. Berlin 1899 (ungemein reichhaltige Kasuistik über Chinin). — Uhthoff, in Graefe-Saemisch, Handb. Lief. 32—34, Leipzig 1901 (eine eigene Beobachtung u. Bericht über 115 Arbeiten, die Augenwirk. betreffend). — Gürber, M. m. W. 1902, Nr. 40, p. 1685 (Wirk. auf die Zahl der kreisenden Leukocyten). — Friedel Pick, Hofm. Beitr. Bd. **3**, 1902, p. 175 (Wirk. des Chinins auf die Umwandlung des Glykogens in Zucker in der Leber). — Raab, Z. f. Biol. Bd. **39** u. Bd. **44** (Wirk. von fluoreszierenden Stoffen im Licht auf Infusorien). — E. Stark, Ueber die Wirk. fluoreszierender Stoffe auf Diastase. Diss. München 1903. — Till-

metz, Ueber die Wirk. fluoreszierender Stoffe auf den Invertierungsprozess. Diss. München 1903. — v. Tappeiner, Chem. Ber. Bd. **36**, 1903, p. 3035 (fluor. Stoffe wirken auf Enzyme u. Toxine am Licht schädigend). — Nobl, Schm. Jb. Bd. **277**, 1903, p. 121 (Fall von Chininamaurose mit Uebersicht über andere derartige Fälle). — Wittmaack, Pflüg. Arch. Bd. **95**, 1903 (Wirk. aufs Ganglion spirale). — Haike, D. m. W. 1904, Nr. 34 (Wirk. auf das Ohr bei Tieren). — W. Straub, M. m. W. 1904, Nr. 25 (Wirk. von Chinin u. Eosin auf Jodkalium). — Jodlbauer & Tappeiner, ebenda Nr. 26 (über dasselbe). — S. Birk, Ueber den Einfl. von Chinin etc. auf die Magenverdauung. Diss. Erlangen 1904. — E. Verschaffelt, Chem. Cbl. 1905, II, p. 1033 (Wirk. des Ch. auf Stärkezellen). — B. kl. W. 1904, Lit.-Auszüge, p. 13 u. 57 (Schwarzwasserfieber, Chininprophylaxe etc.). — A. Plehn, Virch. Arch. Bd. **174**, H. 3; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 7, 1903, H. 12 (Schwarzwasserfieber). — A. Lübbert, ebenda p. 472 (es giebt eine Hämoglobinurie durch Chinin auch ohne Malaria). — Jos. Baecker, D. m. W. 1905, p. 417 (Ch. verstärkt vorhandene Wehen). — Marmorek, B. kl. W. 1906, Nr. 11 (Ch. lähmt die Phagocyten).

Chemisches. Herapath, Journal f. prakt. Ch. Bd. **61**, 1854, p. 87. — Cas. Johannson, Beitr. z. Kenntnis der Cinchoninresorption. Diss. Dorpat 1870. — Hartge, Beitr. z. Kenntnis der Chinidin-(Conchinin-)Resorption. Diss. Dorpat 1884. — Thielick, Beitr. z. ger.-chem. Nachw. des Cinchonidins. Diss. Dorpat 1884. — Parfenow, Chem.-pharm. Unters. der braunen Chinarinden. Diss. Dorpat 1885. — E. Wilbouschewicz, Histologische und chemische Untersuchungen der gelben und roten amerikanischen und einiger kultivierten Java-Chinarinden der Sammlung des Dorpater pharmazeut. Institutes. Diss. Dorpat 1889. — R. Greve, Die falschen Chinarinden der Sammlung des Dorpater pharmazeut. Institutes. Diss. Dorpat 1891. — Kubli, Apoth.-Ztg. 1896, Nr. 12, p. 98 (Carbodioxydprobe). — Hirschsohn, Pharm. Centralhalle 1902, p. 367. — Merkel, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 176. — K. F. Kleine, Z. f. Hyg. Bd. 28, 1902, p. 459 (Fällung des Harns mit Pikrinsäure). — Denigès, Rép. de Pharm. 1903, Nr. 7. — Jul. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900—1904 (Stuttgart 1904), p. 44 (die gesamte Lit. dieser Jahre über Chinin). — Ballandier, Journ. de Pharm. et de Chim. **20**, 1904, Nr. 4. — E. Lèger, ebenda **19**, 1904, Nr. 6. — Fr. Arnaud, M. m. W. 1905, p. 177. — C. Reichard, Pharm. Ztg. 1905, Nr. 30, 41, 83. — P. van Leersum, Pharm. Weekbl. 1905, Nr. 21; Ap.-Ztg. 1905, p. 479.

Anhang. 1. Die in den Chinarinden vorkommenden **Nebenalkaloide** und ihre **nächsten Umwandlungsprodukte** haben für uns hier keine erhebliche praktische Bedeutung. Die meisten schliessen sich in ihrer Wirkung dem **Cinchonin** an, welches die Krampfcentren stärker erregt und das Herz mehr schwächt als Chinin. Man kann mittels dieser Alkaloide bei Säugetieren, Vögeln, Amphibien und einigen Wirbellosen (z. B. an Krabben) klonische und tonische Krämpfe erzeugen. Beobachtungen an Menschen liegen nur ganz vereinzelt vor, so z. B. über Cinchonin. Eine Dame, welche nach Chinin jedesmal ein universelles Ekzem und Dyspnöe bekam, nahm deshalb statt dieses Mittels jedesmal abends drei Dosen zu je 0,4 g Cinchoninum sulfuricum. Jedesmal trat eine Lähmung der Akkommodation ein, die 4 Stunden nach dem Einnehmen einsetzte, 4 Stunden lang zunahm und nach 12 Stunden ihr Ende erreichte. Die Netzhaut blieb normal. In diese Gruppe des Cinchonins gehören ferner **Oxycinchonin, Cinchonibin, Cinchonicin** s. **Cinchotoxin, Cinchonidin, Homocinchonidin, Cinchonifin, Cinchonigin, Cinchonilin, Cinchonamin** etc. Die Wirkungen der letztgenannten Substanz studierte ich mit Ellram. Ihre letale Dose beträgt etwa 0,075 g pro kg Katze und Hund. Die Erscheinungen bestehen bei diesen Tieren in Hallucinationen, Speichelfluss und epileptiformen Krampfanfällen cerebralen Ursprungs. Das subkutan eingespritzte Alkaloid liess sich in Harn, Dickdarmschleimhaut und Leber zum Teil unverändert nachweisen. Der Blutdruck wird kaum beeinflusst, die

Pulsfrequenz etwas verlangsamt, die Temperatur etwas erniedrigt. Da das Cinchonamin von französischer Seite als Chininersatzmittel vorgeschlagen worden ist, scheinen mir diese Angaben nicht ohne Interesse. Unter allen Umständen muss bei derartigen Versuchen an Menschen die Dosis viel kleiner gegriffen werden als beim Chinin. Nach Versuchen von Reid Hunt betragen die letalen Dosen für die salzsauren Salze von Chinin 0,37 g, für **Hydrochinin** 0,33 g, für **Oxyhydrochinin** 0,33 g, für **Hydrochlorchinin** 0,81 g und für **Cinchotoxin** 0,31 g pro kg Körpergewicht. Durch Addition von Chlorwasserstoff an das Molekül des Chinins wird nach Reid Hunt die Toxicität der Substanz gegenüber Säugetieren zwar verringert, gewissen Infusorien gegenüber aber erhöht, was therapeutisch wichtig ist. **Cuprein** wirkt nach Grimaux, Laborde & Bourru nur halb so giftig als sein Methyläther, das Chinin; eine Nachprüfung dieser wichtigen Angabe habe ich nicht finden können. Führt man statt des Methyls das Aethyl oder Propyl in das Molekül des Cupreins ein, so nimmt die Giftigkeit bei dem dadurch entstehenden **Aethylcuprein** und **Propylcuprein** noch weiter zu. Der **Aethylkohlensäureester** des Chinins wird als **Euchinin** bezeichnet. Es ist weniger giftig als das Chinin. Unter **Chinotoxin** ist nach Fussenecker das **Chinicin** zu verstehen; es ist offenbar, wie der Name Chinotoxin andeuten soll, giftiger als Chinin. Ueber das Chinotoxin von Ostermayer wird unten gesprochen werden. Das **Cinchotoxin**, welches mit dem **Cinchonicin** identisch ist, besitzt nach Hildebrandt sehr erhebliche Giftigkeit. — Auch **Methylcinchonin** wirkt nach diesem Autor stark toxisch. Das **Cinchonidin,** welches bis 1886 in bedeutenden Mengen dem Handelschinin zugemischt war, macht leichter Erbrechen und wirkt nach Albertoni stärker krampferregend als Chinin, während seine antimalarische Kraft geringer ist als die des Chinins. **Chinoidin** nennt man die eingedampften Mutterlaugen, welche bei der Verarbeitung der Chinarinden übrig bleiben. Sie enthalten amorphes Chinin.

Lit. Albertoni, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 272. — Pharmaz. Jbt. 1886, p. 252 (im Handelschinin bis 15% Cinchonidin). — Langlois & de Varigni, Compt. rend. de la soc. de biol. 1889, 16 mars, p. 219; Journ. de l'anat. 1891, Nr. 3, p. 273 (Wirkung des Cinchonidin etc.). — Langlois, Arch. de Phys. 1893, p. 377. — Grimaux, Laborde & Bourru, Compt. rend. **118**, 1894, Nr. 24, p. 1303. — H. Hildebrandt, Chem. Ber. Jg. **28**, 1895. p. 1058. — W. Ellram, Sitz.-Ber. der Dorpater Naturforsch.-Gesellsch. Jg. 1895, p. 17; Arch. internat. de Pharmacod. **9**, p. 288. — W. v. Miller & G. Rohde, Brunner, Fussenecker, Chem. Ber. Jg. **33**, 1901, p. 3214 (Cinchotoxin u. Chinotoxin). — Schoute, Z. f. Augenhk. Bd. **9**, 1903, H. 6. — Reid Hunt, Arch. internat. de Pharmacod. **12**, 1904, p. 497. — Howard & Perry, Chem. Cbl. 1906, I, Nr. 7 (Salze des Cinchonamins).

2. Von den tiefgreifenden Spaltungsprodukten des Chinins ist das wichtigste das **Chinolin,** dessen Formel schon S. 1124 angeführt wurde. Wie das Chinin, so ist auch das Chinolin nicht frei von lokal reizenden und protoplasmaabtötenden Wirkungen. Infolge dessen schädigt es niedere Organismen und reizt bei höheren alle damit in Berührung kommenden Schleimhäute. Auch das Protoplasma empfindlicher Ganglienzellen wird von ihm geschädigt. Seine Salze verursachen in Mengen von 0,15 g pro kg Kaninchen Schläfrigkeit und Stupor; grössere subkutan eingeführt führen nach kurzer centraler Reizung motorische Lähmung herbei. Kleine wiederholt gegeben bedingen eine chronische

Vergiftung. Das **Isochinolin** wirkt nach Stockman dem Chinolin gleichartig. Der Isochinolinkern steckt z. B. im Papaverin, Narkotin, Narcein, Berberin, Hydrastin und Hydrastinin, während der Chinolinkern ausser in den wichtigsten Chinaalkaloiden auch im Strychnin, Brucin, Cephaelin und Akonitin enthalten ist. Von den Derivaten des Chinolins ist das sogen. oxychinolinsulfosaure Kalium als **Chinosol** in den Handel gekommen, um als Antiseptikum und Antipyretikum verwendet zu werden. Brahm erkannte jedoch das Handelsprodukt als **Orthooxychinolin.** Er fand, dass es beim Hunde in Oxychinolinglukuronsäure übergeht. Die Sektion von Kaninchen und Hunden, welche mit Chinosol vergiftet wurden, ergab Blutaustritte im Magen und Schädigung der Nieren. Dasselbe Orthooxychinolin wird auch als **Karbostyril** bezeichnet. Das **Jodchloroxychinolin** kommt als **Vioform** in den Handel und soll das Jodoform ersetzen. Eine der **Oxychinolinkarbonsäuren** findet sich als **Kynurensäure** im Hundeharn. Sie liefert beim Schmelzen **γ-Oxychinolin** oder **Kynurin.** Die **Jodoxychinolinsulfosäure** wird als **Loretin** in den Handel gebracht. Das **Chinotoxin** von Ostermayer, welches das **Dimethylsulfat des Dichinolylins** vorstellt, ähnelt in seinen Wirkungen nach G. Hoppe-Seyler dem Kurare und wird deshalb später nochmals erwähnt werden. Auch das **Oxäthylchinoleinammoniumchlorür** hat nach Bochefontaine Kurarewirkung. Die eigentliche Chinolinwirkung ist in diesen Substanzen also larviert. Neben dem Chinolin finden sich im Steinkohlenteer und Knochenteeröl auch höhere Homologe. Die bekanntesten sind das **Chinaldin** oder **α-Methylchinolin** $C_{10}H_9N$, das **Lepidin** oder **γ-Methylchinolin** und das **Kryptidin** oder **Dimethylchinolin.** Das Chinaldin und Lepidin wirken nach Stockman wie Chinolin, nur etwas schwächer; noch schwächer wirkt das α,γ-Dimethylchinolin. Auch schwefelsaures **Orthotoluchinolin** und **Paratoluchinolin** wirken nach Stockman bei Fröschen wie Chinaldin. Nach Versuchen von Tappeiner und seinen Schülern tötet Chinolin Paramäcien bei einer Verdünnung von 1 : 1000 in 30 Minuten, Lepidin in 25 Minuten, Chinaldin in 100 Minuten, Paramethoxychinolin in 20 Minuten, Cinchonin in 12—15 Minuten, Chinin aber schon in 1 Minute. Viel giftiger sind **Phenylmethoxychinaldin, Phenylchinaldin** und **Phenylchinolin.** Von den drei Phenylchinolinen ist die β-Verbindung die am stärksten wirkende. Das dem Chinolin verwandte **Akridin** $C_{13}H_9N$, welches drei Ringe in sich schliesst, findet sich ebenfalls im Steinkohlenteer. Es ist eine schwächere Base als Chinolin und Isochinolin. Die Lösungen seiner Salze fluoreszieren grünblau. Das freie Akridin erregt auf der Haut heftiges Brennen und Jucken. Die Salze rufen nach Jodlbauer & Salvendi Speichelfluss, Thränensekretion, Trismus, dann Lähmung der Centren hervor. Im Reizungsstadium ist auch die Atmung gesteigert und der Blutdruck erhöht. Später tritt centrale und periphere Gefässlähmung ein. Die Ausscheidung erfolgt nach Fühner als gepaarte Schwefelsäure. Auf Paramäcien wirkt das Mittel nach Danielsohn am Licht sechsmal stärker als Chinin ein. Noch viermal stärker als das Akridin wirkt auf die Paramäcien am Lichte das **Amido-phenyl-amido-akridin** oder **Phosphin** ein.

Lit. J. Rosenthal, D. Arch. f. kl. M. Bd. **42**, 1887, p. 206. — R. Heinz, Virch. Arch. Bd. **122**, 1890, p. 116. — Max Jacobsohn, Ein Beitrag zur Kennt-

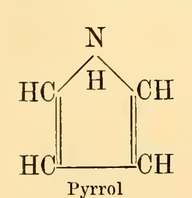
nis der antibakt. Eigenschaften des Chinolin etc. Diss. Würzburg 1890. — Friedmann, Ueber den Einfluss von Chinolin, Chinin und Antipyrin auf die Wärmeproduktion von Kan. Diss. Würzburg 1890. — R. Stockman, Journ. of Physiol. **15**, 1893, p. 245. — C. Brahm, Ueber Oxychinoline und deren Verhalten im tierischen Organismus. Diss. Rostock 1901. — Fühner, Arch. exp. P. Bd. 51, 1904, p. 391. — A. Jodlbauer & Salvendi, Arch. internat. de Pharmacod. **15**, 1905, p. 223 (mit viel Lit.).

3. **Moderne Fiebermittel.** Das Chinolin in Form seiner Salze ist nur kurze Zeit als Fiebermittel benutzt worden, da es zu stark lokal reizend wirkt und leicht Kollaps macht. An seiner Statt kamen zwei andere Chinolinderivate in Gebrauch, das Ortho-oxy-hydro-äthyl- und -methyl-chinolin, von denen das letztere als **Kairin** schon S. 797 besprochen worden ist. Sie wirken ähnlich wie das Chinolin, nur ist die blutzerstörende Wirkung noch stärker, indem die Blutkörperchen nicht nur abgetötet, sondern unter Bildung von Methämoglobin zersetzt werden, so dass dies Mittel bei den Blutgiften besprochen werden musste. Auch das dort schon genannte Tetra-hydro-para-oxy-chinolin $C_9H_7NH_4O$ ähnelt in seinen Wirkungen dem Chinolin und Kairin, nur dass vor Eintritt der Lähmung heftige Krämpfe wie beim Chinidin auftreten. Das Methylderivat dieser Substanz, das Tetra-hydro-para-methyl-oxy-chinolin oder Tetra-hydro-para-chinanisol $C_9H_6(CH_3)NH_4O$, wird meist als **Thallin** bezeichnet, da es mit oxydierenden Agentien, speziell mit Eisenchlorid sich intensiv grün (ϑάλλος grüner Zweig) färbt. Dieses sowie die entsprechende Methylverbindung wirken weniger giftig, lassen aber immerhin doch bei grossen Dosen alle Chinolinwirkungen erkennen und sind daher bei Menschen mit Vorsicht zu verwenden. Sie erscheinen teils unverändert, teils eigentümlich umgewandelt im Harn wieder.

Ueber **Salicylsäure** und ihre Derivate als Fiebermittel ist S. 135 bis 141 gesprochen worden.

Ueber die als Fiebermittel verwendbaren Derivate des Amidophenols, wie **Phenacetin,** und des Anilins, wie **Antifebrin,** habe ich bereits S. 792 u. 795 ausführlich gesprochen, da sie sich von Blutgiften herleiten. Auch die als Fiebermittel zeitweise verwandten Derivate des Hydrazins, wie **Pyrodin** und **Antithermin,** wurden schon S. 784 besprochen, da das Hydrazin und Phenylhydrazin starke Blutgifte sind.

Als Ausgangspunkt einer weiteren Gruppe von Fiebermitteln kann das **Pyrrol** dienen. Es findet sich wie Pyridin und Chinolin im Steinkohlenteer und Knochenteer und verdankt seinen Namen der Eigenschaft, einen mit ClH befeuchteten Fichtenspan rot (πυῤῥός) zu färben. Es ist eine chloroformähnlich riechende Flüssigkeit, die wie das Chinolin ein Protoplasmagift ist, welches niedere Organismen abtötet, lokal reizend wirkt und nach voraufgegangenen Krämpfen das empfindliche Protoplasma der Ganglienzellen des Nervensystems lähmt. Bei langsamer Vergiftung kann es zu Albuminurie, Hämoglobinurie und Ikterus kommen. Im Harn erscheint das Pyrrol teils unverändert, teils als gepaarte Schwefelsäure. Die α-**Pyrrolkarbonsäure,** als Natronsalz eingegeben, ist dagegen ungiftig. — Ersetzt man im Pyrrol eine der beiden dem NH benachbarten CH-Gruppen durch N, so erhält man das **Pyrazol** und daraus



Pyrrol

durch weitere Umwandlung das **Pyrazolonum phenyl-dimethylicum** oder **Antipyrin,** dessen Struktur ich, abweichend von der landläufigen Knorrschen, im Anschluss an die Anschauungen von Michaelis hier wiedergebe, wonach das Antipyrin das innere Anhydrid einer Ammoniumbase ist. Es hat keine schädigenden Wirkungen aufs Blut und macht bei medizinalen Dosen keinen Kollaps, so dass bei Menschen nur gewisse unbequeme Nebenwirkungen wie Hautausschläge etc. zu beobachten sind, aber keine schweren Vergiftungen. Idiosynkrasien kommen natürlich vereinzelt vor, beweisen aber für die Giftigkeit nichts. Eben deshalb kann ich hier das eigentliche Antipyrin samt seinen Derivaten, dem **[3]-Antipyrin, Isoantipyrin, Tolypyrin, Amidoantipyrin, Pyramidon, [3]-Pyramidon** und **Isopyramidon** unter Hinweis auf die Versuche meiner Schüler zur Mühlen, Hoffmann, Stolzenburg und Glette übergehen. Bei Tieren sieht man nach diesen Substanzen gleichzeitig Lähmungs- und Reizungserscheinungen des Gehirns auftreten. Am Menschen ist eine antineuralgische und eine fieberherabsetzende Wirkung schon bei kleinen Dosen von Antipyrin und Pyramidon unverkennbar. Die Entfieberung erfolgt durch vom Centrum unabhängige Erweiterung der Hautgefässe sowie durch Einschränkung des Stoffwechsels. Das Herz wird vom Pyramidon nicht nur nicht geschädigt, sondern angeregt. Das Pyramidon erscheint nach Jaffé als Rubazonsäure und als Antipyrylharnstoff im Harn. Während von den drei Isomeren des Antipyrins das [3]-Antipyrin das giftigste ist, ist das ihm entsprechende [3]-Pyramidon auffallenderweise weniger giftig als seine beiden Isomeren.

N
N H CH
HC — CH
Pyrazol

NC_6H_5
CH_3N O C
CH_3C — CH
Antipyrin

Lit. Die ältere Lit. über Antipyrin, Kairin und Thallin siehe in meinem Jahresb. d. Pharm. pro 1884 (Strassburg 1885), p. 312, 324 u. 332. — Maragliano, siehe das Citat auf S. 1129 (Einwirkung von Kairin, Thallin, Antipyrin auf die Gefässe). — Jac. Ginzberg, Ueber das Verhalten des Pyrrols und einiger seiner Derivate im Organismus. Diss. Königsberg 1890. — Freudenberg, Childe, Krysiński, Arnstein, Virch. Jbt. 1893, I, p. 410—411 (Fälle von Antipyrinintoxikationen, darunter eine letale). — Fr. von zur Mühlen, Zwei neue Arzneimittel, p- und o-Tolypyrin. Diss. Dorpat 1894. — Eisenmann, Ther. Mh. 1897, p. 233 (Antipyrinverg.). — P. Hoffmann, Arch. internat. de Pharmacod. **6**, 1899, p. 171 (Reaktionen). — Lewin, Nebenwirkungen, dritte Aufl. (Berlin 1899), p. 458 (vollständige Kasuistik der Antipyrinnebenwirkungen). — B. Fränkel, Klin.-ther. W. 1900, Nr. 38, p. 1210 (Antipyrinpemphigus). — M. Jaffé, Chem. Ber. Jg. **34**, 1901, p. 2737 u. Jg. **35**, 1902, p. 2891; ferner in Leyden-Festschr. Bd. **2**. — Ernst Stolzenburg, Ueber Thiopyrin. Diss. Rostock 1903. — Seiler, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1902; Ther. Mh. 1902, Nr. 12. — Leredde & L. Pautrier, Compt. rend. de la soc. biol. 1903, p. 910 (Erythem und Leukocytose durch Antipyrin). — H. Henneberg, Ther. Mh. 1904, p. 50 (Migräninverg.). — Bourcet, Pharm. Ztg. 1905, Nr. 35 (Bestimmung des Pyramidon neben dem Antipyrin). — G. Patein, Journ. de Pharm. et de Chim. **21**, 1905, Nr. 13 (Formaldehyd bildet aus Antipyrin Diantipyrinmethan, aus Pyramidon aber nichts). — G. Pégurier, Ann. Chim. anal. appl. **10**, 1905, p. 392; Chem. Cbl. 1905, II, p. 1554 (Titration von Pyramidon u. Antipyrin mittels Pikrinsäure). — C. Astre & G. Bécamel, Bull. de la soc. chim. **33**, 1905, p. 1084 (Verbindung des Pyramidon mit Sublimat). — Louiz Raoul Glette, Beiträge zur Kenntnis einiger Pyrazolonderivate. Diss. Rostock 1906 (mit weiterer Lit.).

31. Veratrin und Cevadin.

Ich habe schon S. 579 über die zur Gruppe des Veratrins gehörigen Alkaloide gesprochen, insofern dieselben lokal reizend wirken. Hier ist hauptsächlich noch die resorptive Wirkung nachzutragen. Das krystallisierte Veratrin oder Cevadin der Sabadille lässt sich wie Atropin, Akonitin und andere Alkaloide hydrolytisch in eine Säure und in eine ungiftige andere Substanz spalten:

$$\underset{\text{Cevadin}}{C_{32}H_{49}NO_9} + H_2O = \underset{\text{Angelicasäure}}{C_5H_8O_2} + \underset{\text{Cevin}}{C_{27}H_{41}NO_6(OH)_2}.$$

Das daneben vorhandene amorphe Veratrin, welches jetzt Veratrin schlechthin heisst, wird durch alkoholische Kalilauge in der Wärme ebenfalls gespalten und zwar nach der Formel:

$$\underset{\text{Veratrin}}{C_{37}H_{53}NO_{11}} + H_2O = \underset{\text{Veratrumsäure}}{C_9H_{10}O_4} + \underset{\text{Verin}}{C_{28}H_{43}NO_6(OH)_2}.$$

Das Verin scheint als Methylcevin angesprochen werden zu dürfen. Die Veratrumsäure ist Dimethylprotokatechusäure, betreffs deren Struktur ich auf S. 142 verweise. Sie ist als Salz ungiftig. Neben Cevadin und Veratrin enthält der Läusesame noch Cevadillin $C_{34}H_{53}NO_8$, Sabadin $C_{29}H_{51}NO_8$ und Sabadinin $C_{27}H_{45}NO_8$. Etwas zweifelhaft sind Sabadillin, Sabatrin und Veratridin. In den Zwiebeln von Zygadenus venenosus Wats. fand Slade Sabadin, Sabadinin sowie das als Zersetzungsprodukt des Protoveratrins anzusprechende Veratralbin. Die Droge wird in Mittelamerika seit alters therapeutisch benutzt. Die ihr nahestehende Art Zygadenus Nuttallii A.Gr. der Rocky mountains hat dort schon oft zu Vergiftungen Anlass gegeben. Nach Boehm und nach Schmiedeberg wirken Cevadin und Veratrin gleichartig und sind beide im käuflichen Veratrin enthalten. Das Nachstehende bezieht sich daher auf beide und bis zum gewissen Grade auch auf die Nebenalkaloide. Die nach der Resorption eintretenden entfernten Wirkungen betreffen das Centralnervensystem und die quergestreifte Muskulatur. Die Wirkungen auf das Centralnervensystem äussern sich in psychischer Excitation, Tobsucht, heftigen vom Gehirn und Rückenmark ausgehenden Krämpfen, auf die später Lähmung und Kollaps folgt. Der Blutdruck wird erst durch Reizung der Gefässwandungen unabhängig vom Centrum (Kobert) gesteigert und dann durch Lähmung des vasomotorischen Centrums herabgesetzt. Auch das Vaguscentrum scheint gereizt zu werden. Die Wirkung auf die Muskulatur, und zwar namentlich auf die quergestreifte, besteht nach älterer Auffassung in einer eigenartigen, an Fröschen von 0,1 mg sicher hervorrufbaren Steifigkeit der Muskelsubstanz, so dass die Glieder zwar prompt gestreckt, aber nur ungemein langsam wieder flektiert werden können. Am isolierten kurarisierten Muskel spricht sich dies als ganz enorme Verlängerung des absteigenden Schenkels der Zuckungskurve aus. Neuerdings beschäftigten sich viele Forscher und zwar zunächst Marfori und Overend eingehender mit dem Studium dieser Wirkung. Nach Marfori steigert das Veratrin den Verkürzungszustand des gereizten Froschmuskels, vermindert seine Erregbarkeit und steigert seine Ermüdbarkeit. Alles dies gilt nach Marfori aber nur für den Frosch; auf den Muskel des Warmblüters

(Hundes) fand er im Gegensatz zu Rossbach fast gar keine Einwirkung. Overend konstatierte am Froschmuskel eine Vermehrung der absoluten Kraft und setzt dieselbe auf Rechnung der durch das Veratrin zu stärkerer Beteiligung angeregten roten (langsamen) Fasern. Dreser fand die Dehnbarkeit und Arbeitsfähigkeit der Froschmuskeln vermehrt. Von späteren Untersuchungen über diese verwickelten Fragen nenne ich die von Carvallo & Weiss, Bottazzi, Santesson, Gregor und von Mostinsky. Nachdem durch Carvallo & Weiss die Vorstellung, dass Veratrin vornehmlich auf die roten Muskelfasern wirke, hinfällig geworden war, stellte Bottazzi seine Sarkoplasmahypothese auf. Danach steigert Veratrin die prinzipiell vorhandene motorische Funktion der plasmatischen Komponente jeder Muskelfaser. Durch Mostinsky ist diese Theorie bestätigt worden, doch muss ich wegen aller Einzelheiten auf die genannten Autoren verweisen, bei denen sich zum Teil auch vortreffliche Abbildungen der Zuckungskurven finden. Hier sei nur erwähnt, dass je nach der Stärke der Vergiftung zwei Formtypen der Veratrinkurve zu unterscheiden sind, welche durch die Länge der vorhergehenden Ruhepausen mit bestimmt werden. Für die praktische Toxikologie haben die weiteren Einzelheiten noch kein erhebliches Interesse. Betreffs der Aehnlichkeiten und Verschiedenheiten, welche die Veratrinkurve und die Glycerinkurve zu einander bieten, sei auf Santesson und auf Gregor verwiesen. Gewisse Analogien mit der Wirkung der Isoxime betont Jacobj. Die Wirkung des Cevadins aufs Herz ist eine doppelte. Der Hemmungsapparat wird erst gereizt und dann gelähmt. Der Muskelapparat wird in analoger Weise verändert wie die Skelettmuskeln, d. h. die Systole vollzieht sich nach Boehm wie gewöhnlich, aber der Uebergang in die Diastole erfordert relativ viel Zeit. Aeusserlich ähnelt dies Bild dem durch Digitalin hervorgebrachten. Beim Protoveratrin geht diese Aehnlichkeit sogar noch weiter, denn es folgt bei toxischer Dose auch ein Stadium der Herzperistaltik und des systolischen Stillstandes. Wir werden sehen, dass durch diese Erscheinungen die Digitalinvergiftung beim Froschherzen charakterisiert wird. An ganzen Fröschen sieht man nach 0,5 mg Cevadin oder Veratrin Brechbewegungen und Verlangsamung des Herzschlages bis auf 10; nach 2 mg erfolgen Brechbewegungen und Tetanus mit letalem Ausgang. Man kann den Froschversuch zum physiol. Nachweis des Giftes mit verwenden.

Fälle von innerlicher Verwendung von Sabadillsamen oder deren Alkaloiden zu Mord oder Selbstmordzwecken sind bisher nicht beobachtet. Von den Fällen von äusserlicher Verwendung hat nur ein einziger, welcher bei Murray sich beschrieben findet, letal geendet. Kürzlich meldete nun Jos. Mayer folgenden interessanten Selbstmordversuch. Ein 33jähriger Arbeiter hatte abends einen Esslöffel Sabadillsamen, d. h. etwa die 60fache österreichische (in Deutschland fehlende) Maximaldose (0,25!) genommen. Es folgte ein Erregungsstadium, Dyspnöe, Brennen im Munde, in der Speiseröhre und im Magen, Störungen der Sensibilität, Krämpfe einzelner Muskelgruppen, Verlangsamung der Atmung, kollapsartige Schwäche der Herzaktion, Pulsverlangsamung auf 38, nach 30 Stunden auch Durchfälle. Magenausspülung wirkte lebensrettend. Die Dyspnöe und die Herzschwäche sind auch in anderen Fällen beobachtet worden und führen bei noch

grösseren Dosen zu Atemlähmung und Herzlähmung. Bei Tieren konnte die Ausscheidung unserer Alkaloide durch den Harn konstatiert werden. Ueber den Sektionsbefund ist schon S. 580 gesprochen worden.

Das in Veratrum album neben den unten zu nennenden anderen Basen enthaltene Protoveratrin tötet Kaninchen noch bei 0,1 mg pro kg Tier. Das Vergiftungsbild wird bei Kaninchen durch Dyspnöe, bei Katzen und Hunden aber durch Erbrechen im Anfang charakterisiert. Das Erbrochene enthielt bei Katzen mehrfach Blut. Neben dem Erbrechen geht profuse Nasen- und Speichelsekretion einher. Nach dem Nachlassen des Erbrechens stellte sich auch bei Katzen und Hunden bei Versuchen von Watts Eden heftige Atemnot ein. Ein Teil der Katzen ging unter heftigen Konvulsionen, Rollkrämpfen und Tetanus zu Grunde, während bei Hunden extreme Muskelschwäche und Ataxie auftrat. Die Pupillen waren bei den Hunden veränderlich, bei den Katzen stets sehr eng. Die Sektion ergab meist keine anatomischen groben Veränderungen. Im Veratrum album sind nach Salzberger und nach Bredemann vier Alkaloide enthalten, nämlich ausser dem Protoveratrin $C_{32}H_{51}NO_{11}$ noch Jervin $C_{26}H_{37}NO_3$, Pseudojervin $C_{29}H_{43}NO_7$ und Rubijervin $C_{26}H_{43}NO_2$. Das sogen. Protoveratridin $C_{26}H_{45}NO_8$ ist ebenso wie das oben schon erwähnte Veratralbin vielleicht nur ein Zersetzungsprodukt. Die Hauptgiftigkeit kommt dem Protoveratrin zu. In Veratrum Lobelianum findet sich das Veratroidin neben Jervin. Ich fand das Jervin wenig giftig. Das Veratroidin, welches ich mit Löwensohn untersuchte, tötet den Hund bei 1,7 mg pro kg, die Katze bei 7,2 mg und die Ratte erst bei 13,8 mg pro kg Tier. Beim Veratroidin verläuft die Muskelwirkung anders als beim Cevadin; das Stadium der Starre tritt nicht auf; dagegen werden Herz und Blutdruck von beiden Giften gleichartig beeinflusst. Die Gefässe überlebender Organe werden vom Veratroidin im Gegensatz zum Cevadin nicht verengt. Die reizende Wirkung auf die Enden der sensiblen Nerven ist bei Veratroidin viel geringer als beim Cevadin. Krämpfe und Zuckungen treten nach Veratroidin bei Mensch, Hund und Katze nicht auf, wohl aber bei Kaninchen, Ratten und Vögeln. Eine Zusammenstellung von 13 Vergiftungen von Menschen durch veratroidinhaltige Arzneigemische findet sich bei Löwensohn. Nur in einem dieser Fälle erfolgte der Tod. Die Symptome bestanden in Pulsverlangsamung, Erbrechen, Schwäche, Schweissausbruch und Störung des Bewusstseins.

Ther. Nach Böhm & Lissauer ist man berechtigt, bei Veratrinverg. subkutan Atropin einzuspritzen, da dies Mittel zwar nicht die Giftwirkung des Veratrin aufheben, aber doch das tödliche Ende hinausschieben und die Atemnot mindern soll. Ich fand bei Herzversuchen mit Cevadin und Veratroidin das Atropin ohne rechten Nutzen. Im Krampfstadium der Verg. narkotisiere man. Ferner rege man die Harnsekretion durch Einflössung reichlicher Mengen von warmem Thee etc. an, da gerade das Veratrin und Cevadin rasch im Harn wiedererscheinen. Nach allerdings wenig beweisenden Versuchen am Frosch wird die Giftwirkung des Veratrins aufs Herz durch Chlorkalcium nach Ringer beseitigt. Man könnte daher auch dieses an sich harmlose Mittel versuchen, beim Menschen therapeutisch zu verwenden. Nach Foderà wirkt Natriumperkarbonat antitoxisch.

Nachw. Das Cevadin und Veratrin gehen schon aus saurer Lösung zum Teil in Benzin, Aether, Chloroform und in Amylalkohol über. Aus alkalischer lassen sie sich mittels Petroläther, Aether, Chloroform, Amylalkohol sowie mittels Benzin ausschütteln. Aus den Lösungen ihrer Salze werden sie durch Alkalien ausgefällt und durch einen Ueberschuss von Kali wieder gelöst. Das Golddoppelsalz (Bosetti) und das Quecksilberdoppelsalz (Ahrens) krystallisieren gut, ebenso auch das Pikrat. Ueber wichtige Farbenreaktionen verweise ich auf Bd. I, S. 139 u. 142. Mit konzentrierter wässeriger Salzsäure erwärmt, färben sich beide Alkaloide nach einiger Zeit prachtvoll rot. Die beim Atropin (S. 1049) besprochene Vitalische Reaktion giebt nach Beckmann auch das Veratrin. Nach Weppen versetzt man das trockene Alkaloid mit etwas Zucker und durchfeuchtet mit konzentrierter Schwefelsäure, wobei erst gelbe, dann dunkelgrüne, später schön blaue und zuletzt missfarbene violette Färbung eintritt. Dieselbe Reaktion giebt auch das Jervin. Nach Laves kann man in der Weppenschen Veratrinreaktion den Zucker vorteilhaft durch Furfurol ersetzen und verfährt dann wie folgt: In einem trockenen Reagenzglase werden 3—4 Tropfen einer 1%igen wässerigen Furfurollösung mit 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure gemischt und hiervon 3—5 Tropfen auf die zu prüfende Substanz gebracht, so dass letztere am Rande der Flüssigkeit liegt. Ist Veratrin vorhanden, so zieht sich von der Substanz aus allmählich ein dunkler Streifen durch die furfurolhaltige Säure, welcher nach vorn zu dunkelgrün, am Ausgangspunkte blau neben blauviolett erscheint. Mischt man dann, so färbt sich die Flüssigkeit dunkelgrün, während nach einiger Zeit — schneller beim Erwärmen — blaue und schliesslich violette Färbung eintritt. Obige Reaktionen sind so scharf, dass noch Bruchteile eines Milligramms von Veratrin damit nachgewiesen werden können. Bringt man zu Veratrin Kobaltnitrat und einen geringen Ueberschuss von Natronlauge, so färbt sich die entstandene blaue Lösung nach Reichard binnen 12 Stunden tiefschwarz. Eine Reihe weiterer von diesem Autor angegebener Reaktionen mögen im Original nachgelesen werden. Zur Unterscheidung des Cevadins vom amorphen Veratrin dient das Verhalten zu konz. Schwefelsäure. Beide Alkaloide werden von dieser tiefrot gefärbt, aber nur die Lösung des Cevadins fluoresziert, und zwar grün. — Das Veratroidin zeigt nach Tobien beim Erwärmen mit konz. Salzsäure Rosenrotfärbung. Diese kann nach Rundqvist auch an Schnitten von Veratrum album, V. viride und V. Lobelianum bei gleicher Behandlung wahrgenommen werden.

Lit. S. Ringer, Journ. of Physiol. **5**, 1885, p. 352. — H. Lissauer, Arch. exp. P. Bd. **23**, 1887, p. 36 (hier auch die ältere Lit. über Veratrin). — Th. W. Eden, ebenda Bd. **29**, 1892, p. 440 (über Protoveratrin). — Ez. Boris Löwensohn, Ueber Veratroidin in Vergleich zum Veratrin. Diss. Dorpat 1890 (mit Lit.). — Marfori, Arch. ital. de biol. **15**, 1891, p. 267. — Ed. Friedrich, Beitr. z. Kenntn. der Wirk. des Veratrins. Diss. Kiel 1891 (Vers. an Tauben). — H. Mühlstadt, Beitr. z. Kenntn. d. Wirk. des Sabadillin. Diss. Kiel 1892 (Vers. an Tauben). — And. Smidt, Beitr. z. Kenntn. d. Wirk. des Sabadinins. Diss. Kiel 1892 (Vers. an Fröschen, Säugetieren, Tauben). — Bongers, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 421 (Ausscheidung des Veratrins in den Magen und Darm). — Al. Paldrock, Dorp. Arb. **13**, 1896, p. 112 (Wirk. auf die Gefässe). — Straub, Pflüg. Arch. Bd. **98**, 1903, p. 233 (quantit. Vers. über Eindringen der Gifte in lebende Zellen). — Jos. Mayer, Prag. med. W. 1904, Nr. 26. — Foderà, Arch. internat. Pharmacod. **13**, 1904, p. 1. — Fröhner, Tox. p. 202 (mit Kasuistik). — Lewin, Nebenw. — H. C. Hamilton, Ther. Gaz. 1905, p. 11 (mit Kurve).

Muskelwirkung. A. v. Bezold & L. Hirt, Unters. aus dem physiol. Lab. zu Würzburg (Leipzig 1867) p. 73. — F. Eisenmenger, Ueber den Einfl. einiger Gifte auf die Zuckungskurve des Froschmuskels. Diss. Giessen 1869. — A. Fick & Boehm, Verh. d. physik.-med. Ges. zu Würzburg [N. F.] Bd. **3**, 1872, p. 198. — Dieselben, Myothermische Untersuchungen aus dem phys. Lab. zu Zürich u. Würzburg, ges. von A. Fick, Bd. **5** (Wiesbaden 1889), p. 75. — N. J. Rossbach, Pflüg. Arch. Bd. **13**, 1876, p. 606. — Rossbach & Anrep, ebenda Bd. **21**, 1880, p. 240. — Brunton & Cash, Journ. of Phys. **4**, 1883, p. 1. — Willy Neumann, Ueber toxikolog. Verschiedenheiten funktionell verschiedener Mukelgruppen. Diss. Bern 1883. — Lissauer, siehe oben. — Eden, siehe oben. — A. J. Kunkel, Pflüg. Arch. Bd. **36**, 1885, p. 353. — W. Overend, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 1. — Dreser, ebenda Bd. **27**, 1890, p. 84. — Marfori, Arch. ital. de Biol. **15**, 1891, p. 261. — G. S. Locke, Journ. of exp. Med. **1**, 1896, Nr. 4

(Aethernarkose macht die Veratrinkurve normal). — M. J. Carvallo & G. Weiss, Compt. rend. de biol. 1898, 21 mai; Journ. de Phys. et de Path. gén. 1899, p. 1. — Phil. Bottazzi, Virch. Jbt. 1897, 1, p. 191; The Journ. of Phys. **21**, 1897, p. 1; **24**, 1899, p. 51; Arch. An. u. Phys. 1901, p. 376. — C. G. Santesson, Phys. Cbl. 1902, H. 8; Skandin. Arch. Bd. **14**, 1903, p. 1. — H. C. Hamilton, Ther. Gaz. 1905, p. 11. — Ad. Gregor, Pflüg. Arch. Bd. **101**, 1904, p. 71. — Jacobj, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 246. — Mostinsky, ebenda Bd. **51**, 1904, p. 310. — Kuliabko, Arch. gén. de Physiol. **107**, 1905, p. 238 (Tonusschwankungen am Kaninchenherzen).

Chemisches. P. G. A. Masing, Beitr. z. gerichtlich-chem. Nachw. von Strychnin u. Veratrin in tier. Flüssigkeiten u. Geweben. Diss. Dorpat 1868. — Weigelin, Unters. über die Alkaloide des Sabadillsamens. Diss. Dorpat 1871. — Tobien, Beitr. z. Kenntn. der Veratrum-Alkaloide. Diss. Dorpat 1877. — E. Schmidt & Köppen, Chem. Ber. Jg. **9**, 1876, p. 1115. — E. Bosetti, Arch. der Pharmazie Bd. **221**, 1883, p. 21 u. 81. — Gg. Salzberger, ebenda Bd. **228**, 1890, p. 462. — F. B. Ahrens, Chem. Ber. Jg. **23**, 1890, p. 2700. — Carl Pehkschen, Ueber die Alkaloide des Veratrum album mit besonderer Berücksichtigung des Veratroidins. Diss. Dorpat 1890. — Edson S. Bastin, Americ. Journ. of Pharmacy **67**, 1895, p. 196 (Pharmakognostisches über Veratrum viride mit Bildern). — Alfred H. Allen, Pharm. Journ. 1895, Nr. 1317, p. 242 (Uebersicht über die Veratrumalkaloide). — Rundqvist, Pharm. Post 1901, p. 117; Svensk farm. Tidskr. 1901, p. 114. — M. Freund, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 1946. — H. B. Slade, Americ. Journ. of Pharm. 1905, p. 262. — Reichard, Pharm. Centralhalle 1905, p. 644. — G. Bredemann, Ap.-Ztg. 1906, Nr. 5 u. 6 (quantit. Best. der Alkaloide von Veratrum album).

Anhang. 1. Das von Freund dargestellte **Acetylcevadin** bildet ein wasserlösliches salzsaures Salz, welches nach Heinz in gehöriger Verdünnung die Enden der sensiblen Nerven viel weniger reizt als ebenso verdünnte Cevadinlösungen. Salzsaures **Benzoylcevadin** wirkt noch schwächer lokal reizend. **Dibenzoylcevin** wirkt als essigsaures Salz sehr stark lokal reizend. Alle drei Verbindungen verengen bei lokaler Applikation im Gegensatz zu Veratrin nach Heinz die Pupille nicht.

2. **Ein dem Veratrin ähnliches Ptomain** fand Stüber bei der Untersuchung von toten Ratten auf irgendwelches Akaloid, da eine Vergiftung der Tiere angenommen worden war. Es wurde kein Pflanzenalkaloid gefunden, wohl aber ein amorphes, gelbliches Ptomain, welches zwar die für Veratrin charakteristischen physiologischen Wirkungen nicht zeigte, sondern ungiftig war, chemischen Reagentien gegenüber aber sich dem Veratrin sehr ähnlich verhielt. Wurde die Substanz in konzentrierte Schwefelsäure eingetragen, so färbte sich die Säure zunächst gelbbraun; allmählich ging die Farbe in Orange und nach einigen Minuten in Violett über. Erwärmte man eine Spur der Substanz mit konzentrierter Salzsäure, so ergab sich eine prachtvoll kirschrote Flüssigkeit, genau wie bei echtem Veratrin. Die für letzteres charakteristische Blaufärbung mit Zucker und Schwefelsäure trat jedoch nicht ein. Von den allgemeinen Alkaloidreagentien riefen Jodlösung und Tannin Niederschläge hervor, während Platinchlorid und Quecksilberchlorid nicht reagierten. Ein Gemisch von Eisenchlorid und Ferricyankalium wurde noch in sehr verdünnter Lösung reduziert und dadurch gebläut. Diese Reaktion geben, wie zuerst Brouardel & Boutmy gefunden haben und wie ich ausnahmslos bei allen Leichenuntersuchungen bestätigen konnte, mehrere der gewöhnlichsten Leichengifte, aber auch z. B. das Morphin.

Lit. Stüber, Z. f. Unters. der Nahrm. 1903, Nr. 24. — P. Brouardel & E. Boutmy, Compt. rend. **92**, 1881, p. 1056; Ann. d'hyg. publ. [3] **5**, 1881, p. 497.

32. Colchicin.

Wie das Cevadin und seine Nebenalkaloide so musste auch das Colchicin, Oxydicolchicin und Colchicein bereits in der Gruppe der lokal wirkenden Gifte (S. 580) abgehandelt werden. Ich habe hier nur die resorptiven Wirkungen nachzutragen.

Wie beim Cevadinfrosch so sieht man auch bei mit Oxydicolchicin vergifteten Fröschen und Säugetieren eine charakteristische Verlängerung des absteigenden Schenkels der Zuckungskurve eintreten. Ferner ermüden diese Muskeln rascher als normale. Eine weitere Wirkung bezieht sich auf das Centralnervensystem und besteht in aufsteigender Lähmung desselben. Zuerst werden alle Bewegungen der Tiere träge, dann werden die hinteren Extremitäten paretisch und endlich ganz gelähmt. Alsdann wird auch die Motilität des Vordertieres geschwächt und unter Atemlähmung der Tod herbeigeführt. Der Blutdruck bleibt ziemlich normal. Konvulsionen werden nicht regelmässig wahrgenommen. Die Sensibilität wird durch centrale Vorgänge stark herabgesetzt, so dass Nadelstiche nicht empfunden werden. Von Symptomen sind, abgesehen von den lokalen bei Einführung in den Magendarmkanal, die schon S. 581 erledigt sind, folgende bei Tieren zu nennen: Speichelfluss, Brechdurchfall, Kolik, Harndrang, Albuminurie, Hämaturie, Somnolenz, Steifigkeit, aufsteigende Lähmung, Dyspnöe, Pulsschwäche, Schweissausbruch, Pupillenerweiterung, Kälte der gelähmten Glieder. Was die an Menschen wahrgenommenen Symptome anlangt, so wurde der Fall von Suffet & Trastour schon S. 581 besprochen. In einem anderen Falle stürzte ein 42jähriger Gichtiker, nachdem er 3 mg Colchicin eingenommen hatte, bewusstlos zusammen und erlag nach 10 Tagen dieser Vergiftung. Der letzte uns vorliegende Fall einer genauen Beobachtung der Wirkung auf den Menschen stammt von Mabille. Der 40jährige Patient, welcher seit Monaten täglich im Laufe von 12 Stunden 4—6 Granula Colchicini, die je 1 mg enthielten, genommen hatte, hatte danach seit Monaten täglich 8—10 wässerige Stuhlentleerungen. Schliesslich verlor er das Vermögen sich zu bewegen und wurde beinahe stimmlos. In diesem Zustande trat er in die Behandlung von Mabille. Die Haut fühlte sich kühl an; die Körpertemperatur war abnorm niedrig. Es bestand starkes Durstgefühl und Uebelkeit. Der Puls war klein und fadenförmig, der Harn normal, aber spärlich, da die Zahl der wässerigen Durchfälle bis auf 40 gestiegen war. Der Körper des Unglücklichen wurde spontan durch häufige Zuckungen erschüttert, die geringste Berührung erzeugte Kontraktionen der verschiedenen Muskelbündel nebst unerträglichen Schmerzen. Die Patellarreflexe waren gesteigert, die Pupillen normal, das Bewusstsein ungetrübt. Entziehung des Giftes brachte langsam Heilung, jedoch sofort Auftreten von Gichtanfällen, die beim Gebrauch des giftigen Mittels ganz unbedeutend gewesen waren. Kionka erklärt die nützliche Wirkung des Colchicins bei Gicht durch die an Tieren leicht nachweisbare Vermehrung der Gallenabsonderung. Dieselbe soll durch gesteigerte Blutdurchströmung der Leber zu stande kommen. Wenn der obige Patient schliesslich Dosen von 4—6 mg Colchicin pro Tag vertrug, ohne zu sterben, so ist diese Toleranz wohl durch eine gewisse Gewöhnung zu erklären.

Dos. let. Wie S. 581 auch bereits erwähnt wurde, kann schon eine einmalige Dose von 3 mg einen Menschen töten. Drei solche Fälle liegen vor, von denen einer durch innerliche Einnahme und zwei durch Subkutaneinspritzung zu stande kamen. Anatomische Veränderungen brauchen bei dieser Minimaldose nicht aufzutreten. Da das Colchicin, ehe es wirkt, erst in Oxydicolchicin übergehen muss, kann seine Wirkung eine Reihe von Stunden latent bleiben.

Ther. Entleerung des Magendarmkanales, Darreichung von Gerbstoffen und von Mucilaginosa; auch Organismuswaschung hat Sinn, da das Gift durch die Niere ausgeschieden wird. Gegen die Leibschmerzen Opium. Prophylaktisch ist zu warnen vor dem nicht ärztlich angeordneten Gebrauch von Colchicumpräparaten. Auch einige Geheimmittel und Spezialitäten, wie der Liqueur de Laville, gehören hierher. Letzterer enthält Extractum Colchici. Da dieses Extractum einen schwankenden Gehalt an wirksamer Substanz zu haben pflegt, ist es besser ganz zu meiden. In Strassburg starben an demselben binnen 2 Tagen 2 Menschen. Le Gendre hat vorgeschlagen, die Colchicumtherapie überhaupt ganz aufzugeben. Da man ja nie weiss, wie viel in dem benutzten Präparate Colchicin und wie viel Oxydicolchicin vorhanden ist, ist dieser Vorschlag berechtigt. Man ersetze dasselbe durch eine genau dosierte Lösung von Oxydicolchicin.

Nachw. Zur Abscheidung des Colchicins aus Pflanzenteilen oder Organbrei kocht man bei ganz schwach saurer Reaktion mit Alkohol aus, befreit mittels Petroläther den Verdunstungsrückstand des alkoholischen Auszugs von Fett und schüttelt die mit Kochsalz gesättigte wässerige saure Lösung mit Chloroform aus. Bei Nachweis in verdünnten Lösungen oder zu weiterer Reinigung kann man das Alkaloid auch mittels Gerbsäure fällen und den Niederschlag mit Bleihydroxyd zersetzen. Grössere Mengen von freien Säuren oder von Alkalien wirken auf das Colchicin nach Gordin & Prescott zersetzend. In den galenischen Präparaten ist es, wie schon gesagt wurde, in schwankenden Mengen als Oxydicolchicin enthalten. Ueber die Eigenschaften dieser Substanz sei betreffs Einzelheiten auf Jacobj verwiesen. Auch die Handelspräparate von Colchicin enthalten meist dieses Umwandlungsprodukt (Schmiedeberg). Aus Chloroform erhält man das Colchicin in Form glänzender Säulen, welche Chloroform einschliessen. Nach dem Trocknen im Vakuum hat es die Formel $C_{22}H_{25}NO_6$, während dem Oxydicolchicin nach Jacobj die Formel $(C_{22}H_{24}NO_6)_2O$ zukommt. Das Colchicin ist keine starke Base und bildet auch keine Salze. Es schmeckt intensiv bitter und ist deshalb unerlaubterweise früher manchmal zum Bier zugesetzt worden. Es ist in Aether schwer löslich, in Petroläther fast unlöslich. Ob in der Pflanze etwas von Oxydicolchicin präformiert sich findet, ist unbekannt. Es ist amorph und hat eine rotbraune Farbe. Durch Einwirkung von Ozon lässt es sich leicht gewinnen; ebenso führt Kontakt mit Organzellen von Warmblütern bei 38° C. das Colchicin in dieses Umwandlungsprodukt über. Das Colchicin löst sich in kaltem Wasser langsam, aber reichlich; aus der gesättigten kalten Lösung scheidet es sich beim Erhitzen teilweise wieder ab; nach Schmiedeberg allerdings löst es sich gerade in heissem Wasser leicht. Es spaltet sich beim Erhitzen mit verd. Mineralsäuren nach der Formel:

$$\underset{\text{Colchicin}}{C_{22}H_{25}NO_6} + H_2O = \underset{\text{Colchicein}}{C_{21}H_{23}NO_6} + \underset{\text{Methylalkohol}}{CH_3OH.}$$

Da diese Spaltung sehr leicht vor sich geht, ist Anwesenheit von Mineralsäuren beim Erwärmen von colchicinhaltigen Massen unzulässig. Das Colchicein besitzt ebenfalls noch giftige Eigenschaften. Colchicein ist nach Zeisel ein Derivat der Trimethylcolchicinsäure. In den Samen sitzt das Colchicin nach Blau ausschliesslich in der dunkeln Samenschale. Die Menge beträgt in den Samen nach L. Schulze 0,6—0,7%, in den Zwiebeln 0,4—0,5%, in den Blüten nach Nagelvoort 0,1%. Bredemann fand bei Perkolation mit 60%igem Alkohol

in den Samen 0,4—1,34%, in den Zwiebeln 0,2—0,62%, in Tinkturen bis 0,07%, in Vinum Colchici bis 0,14%, in den frischen Blüten 0,6% und in den getrockneten 1,8%. In den frischen Samen und namentlich in den frischen Zwiebeln ist viel Feuchtigkeit; demgemäss müssen die Bestimmungen des Colchins hier viel niedrigere Werte ergeben. Von Farbenreaktionen seien die folgenden genannt. Zunächst sei auf Bd. I, S. 139 verwiesen. Konz. Salpetersäure färbt intensiv (aber kurzdauernd) violett oder, falls noch stärker, blauviolett bis indigoblau. Verdünnte Salpetersäure löst gelb; lässt man aber in diese Lösung vom Rande her konz. Schwefelsäure fliessen, so entsteht um diese herum ein violetter Schein. Konz. Schwefelsäure, welche eine Spur Salpetersäure enthält, löst das Colchicin erst grün, dann blau, dann violett. Eisenchlorid bewirkt in neutraler oder salzsaurer Lösung des Colchicins beim mehrminütlichen Kochen eine grüne bis schwarzgrüne Färbung. Schüttelt man jetzt mit Chloroform, so färbt sich dies rot. Verdünnt man die allmählich rotbraun gewordene Lösung des Colchicins in konz. Salpetersäure mit Wasser und versetzt mit Kalilauge, so wird das Gemisch orangefarbig. Chlorwasser verursacht in wässeriger Colchicinlösung einen in Ammoniak löslichen gelben Niederschlag. Nach Barillot kann in zweifelhaften Fällen die nachfolgende Reaktion zur Identifizierung des Giftes benutzt werden. Man reibt das ausgeschüttelte Alkaloid mit 0,25 g Oxalsäure und 1 ccm konz. Schwefelsäure an und erhitzt diese Mischung in einem Glasröhrchen 1 Stunde lang auf 120°. Liegt Colchicin vor, so soll die Lösung tief rotbraun und beim Verdünnen und Alkalizusatz rot werden. Säuert man jetzt mit Essigsäure an, schüttelt mit Chloroform aus und behandelt einen Teil des Verdunstungsrückstandes mit Salpetersäure (vom Gewicht 1,4), so färbt er sich himbeerrot. Bestreut man einen anderen Teil des Verdunstungsrückstandes mit Salpeter und giebt dann H_2SO_4 zu, so tritt Violettfärbung ein.

Lit. A. Störk, Libellus, quo demonstratur Colchicum aut. Vindobonae 1763. — Dragendorff, Herbstzeitlose im Bier. Frankfurt 1877. — Die Lit. bis 1890 findet sich bei C. Jacobj, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 119. Diese Schrift wurde veranlasst durch die zwei oben erwähnten, in Strassburg vorgekommenen, letal verlaufenen Medizinalvergiftungen (Prozess Flocken). — Paschkis, Wiener med. Jb. 1883, p. 257 und 1888, p. 569. — Houdé, Compt. rend. de la soc. de biol. 23 janv. 1885. — Laborde, ibid. — Houdé & Laborde, Le colchique et la colchicine. Paris 1887. — A. Kremel, Pharm. Post 1887, 38. — L. Butte, Ann. d'hyg. publ. **15**, 1886, p. 347. — J. Ogier, ibid. p. 445 (das Colchicin widersteht der Fäulnis). — A. Mairet & Combemale, Compt. rend. **104**, p. 515; **105**, 1887, p. 439 u. 515; Montpellier méd. 1887, p. 202. — N. Obolinsky, Vj. f. ger. Med. Bd. **48**, 1888, p. 105. — S. Zeisel, Wiener Monh. f. Chemie Bd. **4**, 1883; Bd. **7**, 1886; Bd. **9**, 1888, p. 1. — P. Albertoni & O. Casali, Bollet. delle sc. med. 1890, fasc. 1. (Tod 31 Stunden nach Colchicin). — Dragendorff, Ermittl. — Fröhner, Tox. p. 164. — Lewin, Nebenwirk. — Der Prozess Flocken findet sich ausführlich abgehandelt im neuen Pitaval [N. S.] Bd. **23**, 1890. — W. Winterstein, Ueber Colchicinverg. Diss. Würzburg 1894. — Guttmann, Die ärztliche Praxis 1900, Nr. 5 (Bradykardie). — Delpeuch, Schottelius, Suffet sind schon S. 581 citiert. — Klin.-ther. Wchschr. 1900, p. 407 (Tod dreier Frauen nach je 3 mg Colchicin). — Davies, Brit. med. Journ. 1903, nov. 14. — Mabille, Ther. Mh. 1902, p. 219. — Kionka, Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. **2**, 1905 u. D. m. W. 1905, Nr. 29. — Die nachstehenden Arbeiten haben nur chemisches Interesse. Barillot, Chem. Ber. 1894, Ref. p. 763. — Gordin & Prescott, Western Druggist 1900, Nr. 5. — L. Schulze, Nederl. Tijdschr. v. Pharm. 1901, p. 206. — Nagelvoort, ebenda, Juli. — Hans Blau, Z. d. allg. österr. Ap.-Vereins 1903, p. 1119. — Bredemann, Ap.-Ztg. 1903, Nr. 94—95; Chem. Cbl. 1904, I, p. 124. — Panchaud, Arb. der Schweizer Pharmak.-Komm. in Schweizer W. f. Pharm. 1904.

Anhang. 1. Das **Colchicamid** ist ziemlich ungiftig, ebenso die **Dimethylcolchicinsäure,** während die **Trimethylcolchicinsäure** die Darmwirkung des Colchicins besitzt und den Herzschlag bis zum zeitweisen Aussetzen verlangsamt.

Lit. H. Paschkis, Wiener med. Jb. 1889, p. 569.

2. Im normalen Bier ist nicht selten eine alkaloidische Substanz, die wir als ein **Pseudocolchicin** bezeichnen können, enthalten, da sie dem zur Extraktkonsistenz eingedampften Biere gerade so wie Colchicin entzogen werden kann und sich auch gegen Gerbsäure, Jodjodkalium, Goldchlorid, Phosphormolybdänsäure und Quecksilberjodidjodkalium wie Colchicin verhält. Mit konz. Salpetersäure liefert sie ebenfalls wie Colchicin eine Farbenreaktion, nur ist dieselbe nicht violett oder blau, sondern rosenrot (Dannenberg); ferner ist sie nicht giftig. Man führe also in zweifelhaften Fällen, falls Stoff genug vorhanden ist, stets die physiologische Prüfung (an kleinen Warmblütern) aus.

3. In faulen Leichenteilen einer vor 22 Monaten gestorbenen Person fand Baumert ein aus saurer Lösung ausschüttelbares **colchicinähnliches Ptomain**, welches durch konz. Schwefelsäure gelb, durch Salpetersäure (vom Gewicht 1,4) schmutzigrot sowie spurweis violett wurde. Zum Unterschied von Colchicin war es auch in Benzol (wie Colchicein) löslich. Die oben angegebene Barillotsche Reaktion soll mit Leichenalkaloiden nie gelingen. Auch die Eisenchloridreaktion fiel negativ aus. Ebenso würde die physiologische Prüfung die Unwirksamkeit des Leichenalkaloides ergeben haben.

33. Akonitin.

Chemisches. Um die Feststellung der Zusammensetzung des Akonitins haben sich in Deutschland, England und Russland seit 20 Jahren eine Reihe von Autoren abgemüht. Obwohl auch heute der Streit noch nicht ganz geschlichtet ist, so lässt sich doch das Ende desselben bereits absehen. Die seinerzeit von M. Freund & P. Beck aufgestellte Formel $C_{34}H_{47}NO_{11}$ ist trotz aller Anfechtung als richtig erwiesen worden. Ihr entspricht ein krystallinisches und ein amorphes Akonitin. Ueber die Struktur beider können wir soviel aussagen, dass beide Akonitine als Acetyl-Benzoyl-Akonin anzusprechen sind und dass das Akonin vier Methoxylgruppen enthält. Wir können die Akonitinformel also folgendermassen schreiben: $C_{21}H_{27}(OCH_3)_4NO_5<^{COCH_3}_{COC_6H_5}$. Das Akonin ist nach Ehrenberg & Purfürst ein Chinolinderivat. Ihm stehen einige andere Stoffe, welche als Pseudakonin und Bikhakonin bezeichnet werden, nahe. Das Benzoylakonin wird als Pikrakonitin bezeichnet. Das Acetylbenzyl-Benzakonin wird nach Dunstan & Henry als Japakonitin bezeichnet. Das Acetylbenzyl-Pseudakonin heisst Indakonitin, das Acetylveratryl-Pseudakonin heisst Pseudakonitin und das Acetylveratryl-Bikhakonin heisst Bikhakonitin. Es ist möglich, dass neben dem gewöhnlichen Akonitin noch ein zweites, von englischen Autoren mehrfach analysiertes noch unbenanntes Alkaloid vorkommt, welchem die Formel $C_{33}H_{45}NO_{12}$ zukommt. Die Lösungen des freien Akonitins drehen rechts, die seiner Salze (in Wasser) aber links. Freies Akonitin ist in Wasser fast unlöslich, schwer in absolutem Alkohol und Benzol, gar nicht in Ligroin, aber relativ leicht in Aether. Da schon einfaches Kochen mit Wasser das Akonitin spaltet, ist leicht einzusehen, dass bei der Darstellung desselben fast

immer nebenbei Zersetzungsprodukte erhalten werden. Auch in den Stammpflanzen finden sich solche präformiert.

Aet. Akonitin ist das nicht bitter, wohl aber brennend schmeckende wirksame Prinzip des in Fig. 135 dargestellten blauen Sturmhutes oder Eisenhutes, Aconitum Napellus L., und drei seiner Varietäten. In diesen Pflanzen ist das Alkaloid an die schon S. 1014 erwähnte ungiftige Akonitsäure gebunden. Früher unterschied man im Handel deutsches, französisches und englisches Akonitin, die alle drei verschieden stark wirkten, aber sämtlichst Gemenge waren. Die Angaben der älteren Lit. sind daher in Bezug auf Dosen unzuverlässig. Die Präparate der Homöopathen, welche bekanntlich gern Akonit anwenden, können bei der Stärke dieses Alkaloides manchmal stärker wirken, als wir dies sonst an derartigen Präparaten zu sehen gewöhnt sind. Vergiftungen von Menschen mit Akonit waren bis auf die letzten Jahre nicht gerade häufig; sie sind sehr selten absichtliche, meist ökonomische, durch Verwechslung der Wurzel mit essbaren Wurzeln, der Blätter besonders mit Sellerie- oder Esdragonblättern, ausserdem aber auch medizinale durch zu grosse Dosen der in ihrer Stärke so enorm verschiedenen offizinellen Präparate und durch seine Anwendung als Volksmittel. Von Haustieren erkranken auf Gebirgsweiden Kühe, Schafe und namentlich Ziegen gelegentlich infolge des Genusses junger Sprossen des Sturmhutes.

Fig. 135.



Aconitum Napellus.

Wirk. Das Akonitin ähnelt nach meinen mit Wagner, Lubbe und Lezius angestellten Versuchen dem Colchicin und Veratrin insofern, als es eine ganz beträchtliche lokale Reizwirkung mit einer centralen Wirkung auf Gehirn und Rückenmark sowie mit einer Beeinflussung gewisser peripherer Organe vom Blute aus verbindet. Von peripheren Organen werden die Endigungen bezw. Endapparate zahlreicher, wenn nicht aller sensiblen motorischen und sekretorischen Nerven nach Schmiedeberg erst gereizt und dann zum Teil gelähmt, so dass eine Art Kurarewirkung schliesslich vorhanden ist. Aber auch die Muskelsubstanz der quergestreiften Muskulatur und des Herzens wird affiziert. Die Lokalwirkung besteht in einer sehr starken Reizung der peripheren Enden der sensiblen Nerven, auf die später Abstumpfung der Empfindlichkeit folgt. Beide Wirkungsphasen können

auch vom Blute aus zu stande kommen und betreffen dann Schleimhäute und äussere Haut. Das Centralnervensystem wird erst gereizt, dann gelähmt. Die Reizung betrifft die motorischen Centra des Gehirns und Rückenmarkes, das Brechcentrum, die Bewegungscentren des Darms, das Respirationscentrum und das Pupillenerweiterungscentrum. Die Dyspnöe wird mit bedingt durch Reizung centripetaler Vagusfasern der Lunge. Später werden alle genannten Centra gelähmt und der Tod erfolgt infolge Wegfalls der Respiration an Erstickung. Die Wirkung auf das Herz äussert sich zunächst in einer starken Reizung der intrakardialen Hemmungsapparate, die später unter Eintritt sogen. Herzperistaltik in Lähmung umschlägt. Das Ganze erinnert an den Ablauf der Digitalinwirkung; jedoch wird im Gegensatz zum Digitalin vom Akonitin die Dehnbarkeit des Herzventrikels nach Durdufi vermindert. Die Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur wurde von Weylandt am Frosch studiert und als veratrinartige Verlängerung des absteigenden Schenkels der Zuckungskurve bezeichnet. Boehm stellt diese Wirkung in Abrede. — Die Ausscheidung erfolgt durch Speichel und Harn.

Dos let. Der Arzt Meyer in Winschoten starb an 4 mg, ein Versuchspferd von mir an 3 mg. Spineau berechnet dagegen die toxische Dose des amorphen Akonitins auf 28 mg für den Menschen. Dieser Meinung kann ich nicht beistimmen.

Sympt. Gleichgültig, ob das Gift innerlich oder subkutan verabfolgt worden war, erfolgt heftiges Brennen im Munde, Zähneknirschen, Speichelfluss, Nausea, Erbrechen, Kolik, Durchfall; Unempfindlichkeit der Zunge, der Finger und Zehen, Ameisenkriechen, Schwindel, Mydriasis, Verlust des Sehvermögens, des Gehörs und der Sprache, Kopf- und Gesichtsschmerz, Sopor, bedeutende Pulsverminderung (auf 40), erschwertes Atmen, Arrhythmie der Herzthätigkeit, Kolik, Kälte und Livor der Haut. Dann völlige Bewusstlosigkeit und sehr heftige Krampfparoxysmen oder auch Krämpfe bei erhaltenem Bewusstsein. Knopf hat einen interessanten Bericht über 28 Rinder geliefert, welche auf der Weide Sturmhut gefressen hatten. Alle Tiere erkrankten, stöhnten und waren unfähig aufzustehen. Die Mastdarmtemperatur sank kollapsartig auf 36,7° C. Die Milchabsonderung versiechte. Die Pupillen waren stark erweitert. Einige litten an Verstopfung, andere an Durchfall. Der Bauch war schmerzhaft. Aber nur zwei der Tiere starben. Im Gegensatz zu dem eben erwähnten kollapsartigen Sinken der Körpertemperatur der Kühe und zu Versuchen von Högyes an Kaninchen hat Spineau zu Anfang der Wirkung eine fieberhafte Steigerung der Temperatur wie nach Kokain wahrgenommen. Eine dem Knopfschen Berichte analoge Massenvergiftung von Menschen durch Akonit ist meines Wissens nur einmal vorgekommen, nämlich 1896 in Lille, wo beim Brande eines Hospitals zum Löschen beorderte Soldaten in der Apotheke statt Schnaps Akonittinktur naschten. Alle erkrankten und sieben bezahlten diesen Kosteversuch mit dem Leben. Der Patient des Arztes Meyer in Winschoten bekam 5mal hintereinander nach je 1,2 mg Akonitin Brennen, grosse Schwäche, Kältegefühl, kalten Schweiss, Erbrechen, Krämpfe, Dyspnöe, Verlust des Seh- und Hörvermögens. Da Meyer diese Angaben nicht glauben wollte, nahm er selbst zur

Widerlegung 4 mg, starb aber daran. Daraus geht doch klar hervor, dass die therapeutische Dose weit unter 1 mg gelegt werden muss.

Verl. In schweren Fällen, d. h. nach Einverleibung einer die tödliche weit übersteigenden Dose erfolgt der Tod binnen einigen Stunden trotz künstlicher Atmung durch primären Herzstillstand; in weniger schweren, wo nur Respirationslähmung das Gefahrdrohende ist, kann künstliche Atmung, wie Lewin gefunden hat, das Leben retten. Aber auch in solchem Falle bleiben oft Sensibilitätsstörungen und grosse Mattigkeit zurück.

Die **Sekt.** ergab bei menschlichen Leichen meist nichts; in einigen Fällen jedoch Rötung, Schwellung und punktförmige Blutaustritte an einzelnen Stellen des Magendarmkanals. Bei Tieren fand sich nach lokaler Applikation Gastroenteritis und Schwellung der Maulschleimhaut. Gehirnhyperämie und multiple punktförmige Blutaustritte in die Darmwandungen und unter die serösen Häute (Pleura, Perikard, Peritoneum) kommen auch nach subkutaner Einspritzung vor. Auch das Parenchym der Niere kann, falls die Intoxikation nicht zu schnell endet, erkranken.

Ther. Künstliche Atmung; Skopolamin. Im übrigen symptomatisch. Die Entleerung des Magens erfolgt meist schon spontan durch Erbrechen.

Nachw. Das unzersetzte Akonitin lässt sich aus alkalischer Lösung durch Aether ausschütteln. Farbenreaktionen giebt es nicht, wohl aber in schwach essigsaurer Lösung mit Jodjodkalium noch bei unter 0,1 mg einen krystallinischen Niederschlag. Ebenso giebt es Niederschläge mit Jodwasser, Kaliumquecksilber, Bromwasser, Jodjodkalium, Brombromkalium etc. Kaliumpermanganat fällt rotes Akonitinpermanganat in Krystallen. Ueber den Nachw. der Benzoesäure siehe S. 116. Ueber den Nachw. der anderen Zersetzungsprodukte und Verunreinigungen des Handelsakonitins sei auf Spezialarbeiten verwiesen. Hier sei nur bemerkt, dass man meist mittels Phosphormolybdänsäure eine Substanz fällen kann, welche langsam blau wird; Ammoniakzusatz färbt den Niederschlag nach Trapp sofort blau. Wichtig ist zu wissen, dass die Verarbeitung sowohl pflanzlicher als tierischer Objekte auf Akonitin, wie schon oben erwähnt wurde, äusserst vorsichtig gemacht werden muss, so dass z. B. statt Mineralsäuren nur Weinsäure und statt Kalilauge Natron bicarbonicum benutzt und niemals Kochhitze angewandt wird. Nur unter Beobachtung dieser Vorsichtsmassregeln darf man hoffen, das Alkaloid in physiologisch aktiver Form zu erhalten. Man prüft es am Frosch, an der Maus und an der eigenen Zunge. Noch ein Hundertstel Milligramm lässt sich damit nachweisen. Da das Gift im Harn und Speichel unzersetzt zur Ausscheidung gelangt, so kann man diese beiden Flüssigkeiten mit Erfolg für den Nachw. verwenden.

Zur quantitativen Bestimmung kann man die Verseifung und Bestimmung der Spaltungsprodukte benutzen. Ecalle fällt das Alkaloid mit Silicowolframsäure aus und wägt den Niederschlag; diese Methode ist aber unzuverlässig.

Lit. Achscharumow, Wirk. des Akonitins auf den tierischen Organismus. Diss. St. Petersburg 1866 (russisch). — Derselbe, Arch. An. u. Phys. 1866, p. 255. — L. Weyland, Vergl. Unters. über Veratrin, Sabadillin, Delphinin, Emetin, Akonitin, Sanguinarin und Chlorkalium. Diss. Giessen 1869 und Eckhards Beiträge Bd. 5. — R. Boehm & L. Wartmann, Verhdl. d. Würzburger physik.-med. Ges., N. F., Bd. 3, 1872. — L. Lewin, Exp. Unters. über die Wirk. des Akonitins aufs Herz. Diss. Berlin 1875. — H. Makenzie, Practitioner 22, 1879, p. 109. — Busscher, B. kl. W. 1880, p. 338 u. 356 (der Fall in Winschoten). — Mennicke, Vergl. Vers. über die Wirk. verschiedener Akonitinpräparate. Diss. Halle 1883. — J. V. Laborde & H. Duquesnel, Des aconits et de l'aconitine.

Histoire naturelle, chimie et pharmacologie, physiologie et toxicologie etc. Paris 1883, 328 pp. (mit Kurven u. farbigen Tafeln der Sektionsbefunde). — R. Kobert, Jahresber. d. Pharmakotherapie pro 1884, p. 305 (die ersten Versuche mit enorm wirksamem deutschen Akonitin). — P. Wagner, Beitrag zur Toxikologie des aus Aconitum Napellus dargestellten reinen Aconitinum cryst. purum und seiner Zersetzungsprodukte. Diss. Dorpat 1887. — Alfred Cohn, Beitrag zur Wirkung des Akonitins. Diss. Berlin 1888. — Osk. Lezius, Unters. einer angeblich von Ac. sinense abstammenden, aus Japan importierten Sturmhutknolle. Diss. Dorpat 1890. — Arth. Lubbe, Chemisch-pharmakologische Untersuchung des kryst. Alkaloides aus den japanischen Kusa-uzu-Knollen. Mag.-Diss. Dorpat 1890. — O. Steckhan, Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des Akonitins. Diss. Kiel 1891 (Vers. an Tauben unter Falck). — L'Hôte & Vibert, Annal. d'hyg. publ. 1892, 4—5 (6fache Akonitinverg.). — Knopf, Berl. tierärztl. Wchschr. 1891, p. 341. — Aubert, Virch. Jbt 1893, I, p. 435. — Lacassagne, ebenda p. 492. — Högyes, Arch. exp. P. Bd. **14**, 1881. — Durdufi, ebenda Bd. **25**, 1889, p. 451. — Matthews, Journ. of exp. Med. **2**, 1897, p. 593 (Wirk. auf das Herz der Warmblüter). — Spineau, Arch. internat. de Pharmacod. **10**, 1902, p. 281. — Em. Senft, Pharmaz. Praxis **5**, 1906, p. 1 (Pharmakognostisches, mit Abb.).

Chemisches. Osk. Zinoffsky, Die quantitative Bestimmung des Emetin, Akonitin u. Nikotin. Inaug.-Diss. Dorpat 1872. — A. Jürgens, Beitr. zur Kenntnis der Alkaloide des Ac. Napellus. Mag.-Diss. Dorpat 1885 (dort auch die ältere Lit.). — Mandelin, Arch. der Pharmazie Bd. **223**, 1885, p. 97, 129, 161. — A. H. Allen, The Analyst **16**, 1891, p. 185 (quant. Bestimmung). — Dunstan & Ince, Pharm. Journ. and Trans. **21**, 1891, p. 857. — E. Richards & F. A. Rogers, The Chemist & Druggist **38**, 1891, p. 187, 205, 242, 568. — Umney, Pharm. Journ. and Trans. 1892, p. 729. — A. Ehrenberg & C. Purfürst, Journ. f. prakt. Chem. **45**, 1892, p. 604. (Die von diesen Autoren dargestellten Substanzen wurden von mir physiologisch geprüft). — Dunstan, London Chem. Soc. **18**, I, p. 94; Pharm. Journ. 1894, Nr. 1238, p. 773; Ap.-Ztg. 1895, p. 551; Pharm. Ztg. 1895, Nr. 21, 40, 81 u. 1896, Nr. 63. — Umney, Ap.-Ztg. 1896, Nr. 38, p. 331 (quantit. Best.). — C. Kippenberger, Z. f. anal. Ch. Bd. **39**, 1900, p. 435 (quantit. Best.). — Ecalle, Journ. de Pharm. et de Chim. **14**, 1891, Nr. 3, p. 97 (quantit. Best.). — M. Freund & P. Beck, Chem. Ber. **27**, 1894, p. 433 u. 720. — Heinr. Schulze, Ap.-Ztg. 1904, Nr. 79, p. 782 u. 1905, Nr. 4—5. — Dunstan & Cash, Pharm. Ztg. 1905, Nr. 80. — Dunstan & Henry, Chem. and Drugg. 1905, Nr. 1345. — P. Alvarez, Gaz. chim. ital. 1905, p. 429; Chem. News **91**, 1905, p. 179.

Anhang. 1. Die oben genannten Zersetzungsprodukte des Akonitins wurden von mir sowie von meinem Schüler Wagner auf ihre Wirkungen untersucht. Danach wirkt das Benzoylakonin oder **Pikrakonitin** und das ihm nahe stehende **Pyrakonitin** dem Akonitin qualitativ analog, aber quantitativ 40—50mal schwächer. Das noch nicht genannte, in Akonitwurzeln ebenfalls präformierte **Napellin** hat in seiner Wirkung dagegen kaum noch Aehnlichkeit mit dem Akonitin, ähnelt vielmehr dem **Akonin.** Dieses ist für Warmblüter bei innerlicher Darreichung so gut wie ungiftig. Bei intravenöser Injektion macht es in grossen Dosen Pupillenerweiterung, Blutdrucksenkung und kurareartige Lähmung der Enden der motorischen Nerven. Neben Akonitin soll sich in Ac. Napellus auch **Isakonitin** finden, welches dieselbe Formel hat, aber wenig giftig ist.

2. Der auf dem Himalaya heimische Nepalsche Eisenhut, Aconitum ferox Wall., von den Eingeborenen Bikh, Bish, Visha und Aivisha genannt, enthält in seinen Knollen neben Akonitin **Pseudakonitin,** welches auch **Nepalin** genannt wird. Bei der Verseifung liefert dasselbe Essigsäure, Veratrumsäure und **Pseudakonin.** Das Acetylbenzyl-Pseudakonin heisst **Indakonitin** und das Acetylveratryl-Bikhakonin heisst **Bikhakonitin.** Pseudakonin

wurde von Mandelin mit Unrecht mit Akonin identifiziert. Die Wirkung des Pseudakonitin ist der des Akonitin qualitativ gleich, quantitativ ihr aber überlegen. Das Aconitum uncinatum L. der Vereinigten Staaten verhält sich chemisch und physiologisch wie Ac. ferox. Das Ac. chasmanthicum enthält Indakonitin. In Bezug auf Giftigkeit ähneln Indakonitin und Bikhakonitin dem Akonitin.

3. In Aconitum japonicum und Ac. Fischeri Rchb. sowie in einigen anderen Spezies findet sich **Japakonitin**, welches bei der Verseifung in Essigsäure, Benzoesäure und **Japakonin** zerfällt. Mandelin identifizierte mit Unrecht das Japakonitin mit Akonitin. In Bezug auf die Wirkung konnte ich allerdings keinen rechten Unterschied finden. Nach Dunstan & Cash ist das Japakonitin ein wenig giftiger.

4. Das in der südlichen Schweiz, Kärnten, Krain, Steiermark etc. einheimische Aconitum paniculatum Lam., der rispenförmige Eisenhut, ist an Giftigkeit mit Ac. Napellus nicht zu vergleichen. Es scheint nur **Pikrakonitin** zu enthalten. Neuere Untersuchungen darüber fehlen.

5. Der ungleichblätterige Eisenhut, Aconitum heterophyllum Wall. s. Aconitum Atees Royle liefert die Wakhma- und die Atees-Knollen, welche das nach meinen Versuchen dem Akonin sehr ähnlich wirkende **Atisin** enthalten und also so gut wie ungiftig sind.

6. In Aconitum Lycoctonum, dem gelben Eisenhut, finden sich nach Dragendorff und seinen Schülern die Alkaloide **Lykakonitin** und **Myoktonin**, bei denen die schon dem Akonin und Atisin zukommende Kurarewirkung noch stärker ausgesprochen sind.

7. In dem hochnordischen Aconitum septentrionale Koelle fand Rosenthal **Septentrionalin**, **Lappakonitin** und **Cynoktonin**. Die in meinem Institute geprüften sehr interessanten Wirkungen dieser Substanzen müssen im Original eingesehen werden. Nur über Septentrionalin wird beim Kurare nochmals die Rede sein.

Lit. Adelheim, Forensisch-chem. Unters. über die wichtigsten Akonitarten. Inaug.-Diss. Dorpat 1869. — C. Ewers, Ueber die Wirk. des aus Ac. ferox dargestellten Pseudakonitins. Diss. Dorpat 1873; Arch. exp. P. Bd. **1**, 1873, p. 385 (unter Böhm). — Dragendorff & Spohn, Pharm. Ztschr. f. Russl. 1884, Nr. 20 bis 24 (Alk. aus Ac. Lycoctonum). — Jacobowsky, Beitr. zur Kenntnis des Ac. Lycoctonum; I. Lykakonitin. Inaug.-Diss. Dorpat 1884. — Salmonowitz, Beitr. z. Kenntnis des Ac. Lycoctonum; II. Myoktonin. Inaug.-Diss. Dorpat 1885. — Schimoyama, Arch. der Pharmazie 1885, 1. Juli (Ac. heterophyllum). — Ejnberg, Beitr. z. Kenntnis des Myoktonins. Inaug.-Diss. Dorpat 1887. — Dohrmann, Beitr. z. Kenntnis des Lykakonitins. Inaug.-Diss. Dorpat 1888. — Lubbe und Lezius wurden schon oben citiert. — E. van der Bellen, Beitr. z. Kenntnis des Myoktonins und Lykakonitins. Mag.-Diss. Dorpat 1890. — Rosendahl, Dorp. Arb. **11**—**12**, 1895, p. 1 (mit Abb.). — F. Krämer, Beitr. z. Kenntnis d. Wirk. des Pseudakonitins. Diss. Kiel 1893. — Dunstan & Harrison, Pharm. Journ. **53**, 1894, Nr. 1230, p. 581 (Isakonitin). — Dunstan & Carr, Chem. Soc., Sitz. vom 18. Jan. 1894 (künstliche Umwandlung von Akonitin in Isakonitin). — Dieselben, Sitz. vom 20. Juni 1895 (Konstitution des Pseudakonitins). — M. Freund, Chem. Ges. zu Frankfurt, Sitz. vom 10. März 1896 (Konstitution des Pseudakonitins). — J. Cash & W. R. Dunstan, Proc. Roy. Soc. Bd. **68**, 1901, p. 378 (Pseudakonitin, Japakonitin). — Dieselben, ebenda **68**, 1901, p. 384 (Methylbenzoylakonin wirkt stärker als Benzoylakonin). — Dieselben, Philos. Transact. Bd. **195**, 1902, p. 97 (Pyrakonitin, Methylbenzoylakonin). — Dieselben, ebenda Bd. **195**, 1902, p. 39 (Pseudakonitin u. Japakonitin). — Dieselben, Proc. Roy. Soc. Bd. **76**, 1905, p. 468 (Indakonitin, Bikhakonitin).

8. In den als Stephanskörner bekannten Samen von Delphinium Staphisagria (Ranunculaceae), des Läuserittersporns, der in Südeuropa einheimisch ist, sind nach Dragendorff und Kara-Stojanow **Delphinin, Delphisin, Delphinoidin** sowie vier andere noch unbekannte früher in ihrer Gesamtheit als **Staphisagrin** bezeichnete Basen zu unterscheiden. Eine derselben nennt Ahrens **Staphisagroin.** Ihre Wirkungen wurden von mir kurz studiert. Danach ähneln sie, und zwar namentlich das Delphinin, in ihren Wirkungen zum Teil dem Akonitin, sind aber sämtlich ungiftiger und machen keine spastische Mydriasis, sondern lassen das Auge unbeeinflusst. Dem Staphisagrin fehlt auch die Herzwirkung. Einzelheiten der Darstellung, des Nachweises und der Wirkung siehe bei Kara-Stojanow. Delphinin und Delphisin scheinen isomer zu sein. Vergiftungen durch Stephanskörner liegen in der Litteratur mehrere vor. Die Alkaloide aus Delphinium Consolida L., dem Feldrittersporn, und aus Delphinium Ajacis L., dem Gartenrittersporn, wirken in analoger Weise, aber noch schwächer. Das aus D. Consolida wird **Calcatrippin** genannt.

Lit. J. Serck, Beitr. z. Kenntnis des Delphinins in chemischer u. physiologischer Beziehung. Diss. Dorpat 1874. — Marquis, Arch. exp. P. Bd. 7, 1877, p. 55 (Alk. aus Delph. Staphisagria). — Charalampi Kara-Stojanow, Ueber die Alkaloide des Delph. Staphisagria. Diss. Dorpat 1889 (dieser Arbeit sind die von mir ausgeführten Versuche an Tieren angehängt). — E. Masing, Pharm. Ztschr. f. Russl. Jg. 22, 1883, p. 33 (Alk. aus Delph. Consolida). — Benvenuti, Arch. der Pharmacie 1883, p. 472 (Wirk. der Blüten von Delph. Ajacis). — F. B. Ahrens, Chem. Ber. 1899, p. 1581 u. 1669. — J. Katz, Ap.-Ztg. 1900, Nr. 77; Pharm. Ztg. 1900, p. 735. — K. Sajó, Prometheus 1902, Nr. 653—655.

9. In einem historisch berühmt gewordenen italienischen Giftmordprozesse spielte ein **delphininartiges Leichenalkaloid** eine Rolle. 1890 scheint dasselbe auch in einem portugiesischen Giftmordprozess vorgelegen zu haben. Ueber seine Zusammensetzung und Wirkung wissen wir nichts.

34. Andromedotoxin.

Mit obigem Namen belegten Plugge & Zaaijer einen in kaltem Wasser besser als in heissem löslichen, äusserst gefährlichen, in der Familie der Ericaceae verbreiteten, schon von Eijkman dargestellten, aber anders benannten stickstofffreien, nicht glykosidischen Giftstoff von der Formel $C_{31}H_{50}O_{10}$. Er findet sich in der Andromeda japonica, Andr. polifolia, Andr. Mariana, Andr. Catesbaei, Azalea indica, Cassandra calyculata, Kalmia angustifolia, Monotropa uniflora, Pieris formosa, P. ovalifolia, Rhododendron ponticum, Rh. chrysanthum, Rh. hybridum, Rh. maximum, Rh. Falkoneri, Rh. grande, Rh. barbatum, Rh. fulgens, Rh. cinnabaris und Rh. punicum, während die bekanntesten zwei Spezies, Rhododendron ferrugineum und hirsutum, die rostfarbige und die rauhhaarige Alpenrose, von Andromedotoxin frei befunden wurden. Dafür enthalten sie das wenig giftige Erikolin, welches in Ericinol und Zucker zerlegt werden kann, und das S. 129 besprochene Arbutin. Der von den Blüten der pontischen Alpenrose eingetragene Honig ist nach Parkinson ebenfalls andromedotoxinhaltig. An demselben erkrankten die Truppen des Xenophon in Trapezunt. Das Gift wirkt

sehr energisch, so dass die tödliche Dose pro kg Taube nur 0,1—0,2 mg, für den Hund 0,3 mg und für das Kaninchen 0,6 mg beträgt.

Die **Wirk.** ähnelt der des Akonitin insofern, als der Tod der Warmblüter nach Krämpfen, Speichelfluss und Erbrechen durch Lähmung des Atemcentrums erfolgt, während das Herz bei künstlicher Atmung noch stundenlang weiter schlägt. Wie bei den Delphiniumgiften, so fehlt auch hier die für das Akonitin so charakteristische Pupillenerweiterung. Rhododendron chrysanthum Pall. heisst auf deutsch Gichtrose, weil sie in ihrer Heimat Sibirien und Kamtschatka gegen Gicht und Rheuma verwendet wird. Auch zum Fangen von Fischen kann sie benutzt werden. In Dorpat, wo bei den Esten ein Thee aus dem Kraute der Andromeda calyculata s. Cassandra calyculata seit alters als Schwitzmittel bei Rheumatismus, Syphilis und anderen Krankheiten angewandt wird, kommen nicht gerade selten Vergiftungen vor, bestehend in Nausea, Brennen im Hals, Erbrechen, Pulsverlangsamung, Durchfällen, Schwitzen, Prickeln in der Haut, Rausch, grosser Schwäche. Auch Todesfälle kommen vor. Die Wirkung auf die motorischen Nerven und aufs Herz wurde neuerdings eingehend studiert. Nach Hayashi & Muto steigert das Mittel bei Fröschen und Kaninchen die Erschöpfbarkeit der motorischen Nerven derartig, dass sie gegen den elektrischen Reiz sowie gegen den Willensreiz zunächst zwar ganz wie normal reagieren, durch einen kurzdauernden starken Reiz aber völlig gelähmt werden und nach der Ruhe in einer gewissen Zeit ihre Erregbarkeit wieder erlangen. Es handelt sich also sozusagen um eine nach jedem starken Reize auftretende vorübergehende Kurarewirkung. Die Phrenici werden bei nicht letalen Dosen nicht auffallend in ihrer Erregbarkeit herabgesetzt. Archangelsky, welcher die Wirkung auf das Froschherz genauer untersuchte, fand ein Stadium der Peristaltik, wie es bei Akonitin und bei Digitalin vorkommt. Auf dieses Stadium folgt ein halbsystolisches und schliesslich ein systolisches, ganz wie bei Digitalin. Der Blutdruck wird ebenfalls gesteigert wie bei Digitalin. Man kann daher unser Gift, was Frösche anlangt, auch den Stoffen der Digitalingruppe angliedern.

Nachw. Das Andromedotoxin wird aus dem alkoholischen Auszug der betreffenden Pflanzen gewonnen, indem man denselben mit Bleiacetat reinigt. Die Gesamtmenge des Giftes bleibt ungefällt. Nach Entfernen des Bleis mit Schwefelwasserstoff wird eingeengt und mit Aether ausgeschüttelt, welcher nur Verunreinigungen aufnimmt. Nun wird mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei das Gift übergeht. Diese Lösung in Chloroform wird eingeengt und mittels eines Ueberschusses von Aether gefällt. Beim Erwärmen mit Schwefel- oder Salzsäure tritt Rotfärbung ein.

Lit. Jürgens, Offizinelle Blätter. Diss. Dorpat 1882. — Eijkman, Recueil des traveaux des Pays-Bas **1**, 1882, p. 225. — Plugge, Arch. der Pharmazie Bd. **221**, 1883, p. 11. — R. Parkinson, Pharm. Journ. **13**, 1884, p. 540. — H. G. de Zaaijer, Pflüg. Arch. Bd. **40**, 1887, p. 480. — P. C. Plugge, Arch. der Pharmazie Bd. **229**, 1891, p. 552; Nederl. Tijdskr. voor Pharm. 1891, Okt., p. 309 u. 312. — A. W. Dowd, Americ. Journ. of Pharm. **64**, 1892, p. 458. — Archangelsky, Arch. exp. P. Bd. **46**, 1901, p. 318. — Hayashi & Muto, ebenda Bd. **47**, 1902, p. 221.

Anhang. Ich will hier eine Reihe von stickstofffreien Substanzen anschliessen, über deren Gruppierung zur Zeit noch gestritten werden kann, die aber ohne Zwang auch hierher passen.

1. Die im Süden Afrikas einheimische Hyaenanche globosa Lamb. seu Toxicodendron capense Thbg. (Euphorbiaceae) enthält in den Samen und Samenschalen einen von Henkel entdeckten und von meinem Schüler v. Engelhardt zuerst in Krystallen dargestellten stickstofffreien Bitterstoff, das **Hyänanchin**, welches erhebliche Giftigkeit besitzt und der Pflanze den Namen „Hyänenwürger" verschafft hat. Nach Engelhardt ähnelt die Wirkung zum Teil der des Strychnins, unterscheidet sich jedoch von letzterer durch stärkere Reizung des Gehirns und nähert sich in dieser Beziehung dem Pikrotoxin. An Intensität der Wirkung wird das Hyänanchin vom Strychnin viermal übertroffen. Beide Gifte erscheinen z. B. unverändert im Harn wieder.

Lit. A. v. Engelhardt, Dorp. Arb. 8, 1892, p. 1.

2. Von einigen Autoren wird die Hyänanche nicht zu den Euphorbiaceen, sondern zu den Buxaceen gerechnet. Es ist daher von Interesse, dass der zur letztgenannten Pflanzenklasse gehörige Buchsbaum, Buxus sempervirens L., welcher die Alkaloide **Buxin, Parabuxin, Buxidin** und **Parabuxidin** enthält, seit alten Zeiten wie die Gichtrose bei Gicht, Rheuma, Syphilis, Hautkrankheiten verwendet wird und bei zu grossen Dosen durch seine Alkaloide zunächst Krämpfe auslöst und dann durch Lähmung tötet.

Lit. Walz, Jb. f. Pharmazie **12**, 1860, p. 302 u. **14**, 1861, p. 15. — Pavia, Chem. Ber. Jg. **7**, 1874, p. 590. — S. Ringer & W. Murrell, Med. Times and Gaz. **2**, 1876, 15 july, p. 76. — Barbaglia, Gaz. chim. ital. 1883, p. 249; Chem. Ber. Jg. **17**, 1884, p. 2656. — Jürgens, Offizinelle Blätter. Diss. Dorpat 1882.

3. Die in der als Fuchsflechte oder Wolfsmoos bezeichneten Evernia vulpina s. Cetraria vulpina (Lichenes) enthaltene, schön gelb gefärbte **Vulpinsäure** $C_{19}H_{14}O_5$, sowie deren Natronsalz wirken vom Magen aus nach meinen mit natürlicher und mit künstlich dargestellter Säure bezw. deren Natriumsalzen gemachten Versuchen schon in Dosen von 30 mg pro kg Tier auf Katzen, Hunde etc. tödlich. Zunächst wird die Atmung bei der Katze sehr angestrengt, dann erlischt sie gänzlich unter Ausbruch von Konvulsionen, die auch beim Frosch nicht fehlen. Die Flechte wird in Norwegen in der That zum Vergiften von Wölfen und Füchsen benutzt. Sie findet sich ferner auch noch in Schweden, in den Hochthälern Tirols und der Schweiz auf Fichten und Arven. Nach O. Hesse findet sich die Vulpinsäure (neben α-Usninsäure) auch in der auf amerikanischen Chinarinden wachsenden Flechte Parmelia perlata. Sie ist ferner auch in Cetraria juniperina, Cetr. tubulosa und in Calycium chlorinum, also in recht verschiedenartigen Flechten gefunden worden. Die Natur schützt durch diese und andere Flechtenstoffe die Flechten vor Tierfrass, namentlich durch Schnecken, die nach Stahl an Vulpinsäure rasch zu Grunde gehen.

Lit. Möller & Strecker, Annalen der Chem. Bd. **113**, 1860, p. 56. — Spiegel, ibid. Bd. **219**, 1883, p. 1. — J. Volhard, Abh. d. Naturforsch.-Ges. zu Halle Bd. 17, 1892. — R. Kobert, Sitz.-Ber. d. Dorpater Naturforsch.-Ges. Jg. 1892, Dez. — O. Hesse, Chem.-Ztg. 1895, p. 409. — 12 Arbeiten von Zopf über Flechtenstoffe finden sich in Liebigs Annalen Bd. **284—336**; 8 Arbeiten über dasselbe Thema von Hesse im Journ. f. prakt. Chem. [N. F.] Bd. **50—68**. — E. Stahl, Die Schutzmittel der Flechten gegen Tierfrass. Jena 1904 (aus Haeckelfestschrift). — A. Ulander & B. Tollens, Chem. Ber. **39**, 1906, p. 401 (Kohlehydrate der Flechten).

4. Die nur um ein Methyl ärmere **Pulvinsäure,** welche in Form ihres Lactons sich in Candelaria concolor, Cand. vitellina, Sticta aurata, Sticta Desfontainii, Gyalochia epixantha, Physcia medians etc. zu finden scheint und beim Auskochen mit Alkohol in **Aethylpulvinsäure** übergeht, fand ich weniger wirksam. Die in Cetraria Pinastri Ach. enthaltene, ebenfalls gelb gefärbte **Pinastrinsäure,** welche Zopf entdeckt hat, fand ich ähnlich, nur schwächer wirkend als die Vulpinsäure. Zwei andere darin enthaltene Farbstoffe, die Usninsäure und ein gelbgrünes Harz, sind auf ihre Wirkung bisher nicht untersucht worden. Die Cetraria juniperina, welche der Cetraria Pinastri äusserlich in der Thallusfärbung sehr ähnlich sieht und als giftig bekannt ist, enthält nach Zopf ebenfalls Pinastrinsäure. In der Wandflechte, Physcia parietina seu Parmelia parietina L., wollte Stein Vulpinsäure, andere Autoren Chrysophansäure gefunden haben. Da sie eine der häufigsten Flechten ist, so interessiert uns das Vorkommen der so giftigen Vulpinsäure in derselben natürlich sehr; Lilienthal hat aber in der in Dorpat und dessen Umgebung wachsenden ebenso wie ich niemals Vulpinsäure finden können. Er isolierte daraus das Dioxyanthrachinonderivat **Chrysophyscin,** welches ich selbst in Grammdosen innerlich bei Hunden unwirksam fand. Beim Menschen wird es vermutlich abführend wirken.

Lit. Stein, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **91**, 1864, p. 100. — W. Zopf, Beiträge zur Physiol. und Morph. niederer Organismen. Leipzig 1892, H. 1. — Derselbe, Liebigs Annalen Bd. **284**, 1895, p. 107 (Pinastrinsäure). — R. Kobert, Ztschr. d. allg. österr. Apoth.-Vereins Jg. 1894, Nr. 2 (mit erschöpfender Lit. über die Wandflechte). — Siehe ferner die oben angeführten Arbeiten von Zopf und von Hesse.

5. Der zu den Apocynaceae gehörige westindische Klammerstrauch, Urechites suberecta Müller-Argau seu Echites Neriandra Grisebach, welcher von Amerika aus als Arzneimittel empfohlen worden ist, enthält zwei wirksame Stoffe, welche **Urechitoxin** s. **Urechitglykosid** und **Urechitsäure** genannt werden. Beide wirken nach den Versuchen meines Schülers Minkiewicz in gleichem Sinne und töten bei subkutaner Einspritzung schon bei Dosen unter 1 mg pro kg Katze oder Hund. Die Tiere zeigen Salivation, Nausea, Erbrechen, Durchfälle, Muskelschwäche, beruhend auf Lähmung der Muskelsubstanz, Dyspnöe, Krämpfe. Der Hemmungsapparat des Herzens wird wie bei Akonitin erst gereizt, dann gelähmt. Der Herzmuskel wird ebenfalls erst gereizt, aber viel frühzeitiger gelähmt als bei Akonitin. Der Splanchnikus wird wie durch Schlangengift gelähmt. Die Sektion kann Ekchymosen unter dem linken Endokard und in der Magendarmschleimhaut zeigen.

Lit. M. Minkiewicz, Dorp. Arb. 5, 1890, p. 127 (mit weiterer Lit.) — R. Stockman, Laboratory Reports issued by the Royal College of Physicians of Edinburgh, vol. 4, 1892 (mit Kurven).

6. In drei zur Familie der Asclepiadaceen gehörigen Pflanzen, nämlich in Asclepias curassavica, Asclepias incarnata, die in Süddeutschland in Gärten gelegentlich gepflanzt werden, sowie in dem in Deutschland einheimischen Schwalbenwurz, Vincetoxicum

officinale Mnch., fand Gram ein leicht zersetzliches Glykosid, **Asclepiadin**, welches ganz wie die vorhin besprochenen Gifte Speichelfluss, Nausea, Erbrechen, Durchfall, Muskellähmung und Krämpfe bedingt und nach vorhergehender Reizung des Herzmuskels unter Lähmung desselben tötet. Der Sektionsbefund ähnelt dem bei den Urechitesgiften. Gram rechnet das Asclepiadin zu der Gruppe des Emetins; jedoch scheint mir es besser in die des Akonitins zu passen.

Lit. Chr. Gram, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 390 (mit weiterer Lit.).

7. Unter dem Namen **Condurangin** versteht man die Gesamtheit der wirksamen Substanzen der von L. Brunton für ungiftig erklärten Condurangorinde, Cortex Condurango, von Marsdenia Condurango (Asclepiadaceae). Es sind nach meinem Schüler Jukna mehrere krystallinische Glykoside und ein amorphes Harzglykosid, die aber alle der Art nach gleich wirken. Die Symptome bestehen bei Katzen, Hunden etc. in Salivation, Erbrechen, Steifigkeit der Glieder, sowie in heftigen, scheinbar strychninartigen Krampfanfällen, die aber mit Zuckungen der Kau- und Gesichtsmuskeln verbunden sind und nach Halsmarkdurchschneidung in den Extremitäten sofort aufhören, also nicht medullären, sondern cerebralen Ursprungs sind. Die Pupillen sind nur während der Anfälle erweitert. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Respirationscentrums. Bei Fröschen ist das Vergiftungsbild ebenfalls dem durch Strychnin ähnlich. Vergiftungen von Menschen scheinen bisher nicht vorgekommen zu sein. — Betreffs des chem. Nachw. muss ich auf Jukna verweisen; hier sei nur erwähnt, dass die Condurangoglykoside beim Erhitzen der wässerigen Lösung nicht nur wie das Andromedotoxin unlöslicher werden, sondern wie Eiweiss gelatinieren und daher in heiss bereitete wässerige Auszüge nicht übergehen, in alkoholische aber wohl.

Lit. L. Brunton, Journ. of Physiol. **5**, 1872, p. 17. — G. Jukna, Dorp. Arb. Bd. **4**, 1890, p. 81 (mit Lit.). — Giac. Carrara, Gaz. chim. **21**, 1891, p. 212. — Guyenot, Bullet. de thér. 1890, p. 166. — Firbas, Z. des allg. österr. Apoth.-Vereins Jg. 1903, Nr. 3 (Nachw. mittels der Lafonschen Digitalinreaktion).

35. Strychnin.

Chemisches. Nach den Untersuchungen von J. Tafel ist das Strychnin ein cyklisches Säureanilid von der Formel $C_{20}H_{22}NO\left\langle\begin{matrix}CO\\|\\N\end{matrix}\right.$.

Das mit der Karbonylgruppe verbundene Stickstoffatom ist als direkt mit einem Benzolkern verknüpft anzunehmen. Bei Behandlung des Strychnins mit alkoholischem Natron wird ein Molekül H_2O aufgenommen. Das dabei entstehende Hydrat hat die Formel $C_{20}H_{22}NO\left\langle\begin{matrix}COOH\\NH\end{matrix}\right.$ und wird als Strychnol oder nach Tafel als Strychninsäure bezeichnet. Ein gewisser Zusammenhang des Strychnins mit dem Chinolin wird daraus gefolgert, dass beim Schmelzen mit Kalihydrat neben Indol auch Chinolin abgespalten wird. Str. ist linksdrehend. In Wasser löst sich die freie Base nur 1 : 7000; abs. Alkohol löst 0,3%,

Aether nur 0,08% und selbst Amylalkohol nur 0,5%, Chloroform aber 16%. Aus der wässerigen Lösung der Salze wird es durch Bikarbonate nicht gefällt, wohl aber durch Monokarbonate und durch freie Alkalien. Bei 5 mm Druck und 270° C. destilliert freies Str. unzersetzt. Der Schmelzpunkt liegt bei 265° C.

Botanisches. Str. findet sich neben Brucin in verschiedenen Vertretern der Loganiaceen. Die wichtigste Droge bilden die Krähenaugen oder Brechnüsse, Semen Strychni von Strychnos nux vomica L. aus Ceylon, Vorderindien, Hinterindien und den Philippinen. Es hat hier nach Gerock & Skippari lediglich in den Endospermzellen seinen Sitz, während die Samenschale davon frei sein soll. W. & C. Gadd fanden jedoch in den Samenhaaren neben 7% Fett 0,5% Alkaloide. Dunstan & Short fanden in der Pulpa der Samen 1,4% Str. neben 1,0% Brucin und 5% Loganin. Die Rinde desselben Baumes wird als falsche Angosturarinde bezeichnet und enthält 1,6% Brucin neben Spuren von Str. Das Stammholz enthält 0,3% Str. neben Spuren von Brucin. Die Blätter enthalten das unten zu nennende Alkaloid Strychnicin. Es giebt Strychnosarten, deren Früchte essbar sind. Die Ignatiusbohnen sind die Früchte von Strychnos Ignatii Berg, enthalten 1,5% Str. neben 0,5% Brucin. Ebensoviel Str. enthalten auch die Samen von Strychnos Tieuté Leschen, während das Brucin in ihnen fast ganz fehlt. Das Schlangenholz, Lignum colubrinum, stammt aus der Wurzel von Strychnos colubrina L., enthält mehr Brucin als Str.

Aet. u. Stat. Da in den letzten Jahren drei zum Teil sehr ausführliche Arbeiten über Str. in gerichtsärztlicher Beziehung erschienen sind (von Allard, Pflanz und Lücke), will ich hier mich in dieser Beziehung kurz fassen. Husemann konnte schon 1856 92 Fälle von Verg. durch Str. zusammenstellen, Schauenstein 200 Fälle, Falck aus den Jahren 1869—1880 57 Fälle, mein Schüler Koppel aus den Jahren 1880—1889 116 Fälle. Was die einzelnen Länder anlangt, so liefern noch heute England und Russland viele Vergiftungen durch unser Alkaloid, weil es in beiden Ländern leicht zugängig ist. So wird z. B. in England das als vermin killer bezeichnete Rattengift, welches 8% Str. enthält, billig an jedermann abgegeben. In Russland ist die freie Abgabe des Mittels zwar eigentlich ebenso streng untersagt wie bei uns; trotzdem hat jeder Jäger Gelegenheit, es sich in grossen Mengen zu beschaffen. Obwohl das Str. zu den bittersten Stoffen, welche es überhaupt giebt, gehört, ist es doch bis zum Jahre 1905 immer wieder zu Mordzwecken benutzt worden. Palmer gab es aus diesem Grunde in Pillen, Demme statt Chinin. Nicht selten wurde es zu diesem Behufe auch in schwarzem Kaffee verabfolgt, einmal in Bitterwasser, in Braten, in Kuchen, in Schnaps, in mit Stecknadeln angebohrten und dann mit Strychninkryställchen gespickten Aepfeln, ja im Abendmahlswein. Unter dem Vorwande, es sei ein Abortivum, ist es geschwängerten weiblichen Personen in mehreren Fällen mit tödlichem Erfolg verabreicht worden (z. B. Fall Horsford). Auch die Benutzung zum Selbstmord und Selbstmordversuch ist nicht selten; so sind von 10 Vergiftungen durch Str., welche Kratter beobachtete, mehr als die Hälfte Selbstmorde. Eine Hysterica machte

sechs verunglückte Versuche, sich mit Str. umzubringen, obwohl sie jedesmal Krämpfe bekam. Von ökonomischen Vergiftungen sind solche durch strychninvergiftete Jagdtiere denkbar. Lewin, welcher Hühnern, die gegen Str. sehr unempfindlich sind, dieses Alkaloid fütterte, sie dann schlachtete und mit dem Fleische einen kleinen Hund fütterte, sah diesen, nachdem er nur 1/4 Pfund dieses Fleisches gefressen hatte, erkranken. Nach einer zweiten solchen Fleischportion trat Tetanus und der Tod ein. Medizinalvergiftungen durch Str., von denen Husemann allein 77 Fälle zusammengestellt hat, sind namentlich bei längerer Darreichung von Semen, Extractum, Tinctura Strychni und von Strychnium nitricum, welche Präparate alle kumulativ wirken, schon oft beobachtet worden. Noch 1895 wurde ein Arzt in Krefeld deswegen (wegen fahrlässiger Tötung) verurteilt. Verwechslungen und unglückliche Zufälle, die zu Str.-Verg. führen, sind ebenfalls vorgekommen. Zu letzteren und gleichzeitig zu den Medizinalvergiftungen gehören die Fälle, wo durch ungeschicktes Verschreiben in der Arznei sich ein Niederschlag bilden musste, der das Alkaloid einschloss oder bildete. Dies ist beobachtet worden bei Mischungen von Str. mit Alkalien oder mit Gerbstoffen. So starb noch 1899 in Johannisburg ein Patient, dem sein Arzt ein Gemisch von Strychninnitratlösung mit Fowlerscher Solution verordnet hatte. Das Str. fiel infolge der Alkalescenz der Solution in Form von Krystallen der freien Base aus und reicherte den letzten Löffel der Arznei so an, dass eine Stunde nach dem Einnehmen der Tod erfolgte. — Zum Schluss muss erwähnt werden, dass das Mittel mehrfach in der Absicht, Abort zu erregen, aber nicht die Mutter zu schädigen, gegeben bezw. genommen worden ist und teils mit, teils ohne Lebensgefahr für die Mutter seinen Zweck erfüllt hat.

Dos. let. In einem von Green 1898 beschriebenen Falle wurden 0,21 g Str., in Form von vermin killer genommen, überstanden. In einem von Vrijdag 1903 beobachteten wurden 0,25 g überstanden; in einem von Dick in Südafrika 1900 beobachteten machten 0,28 g die Tracheotomie nötig; aber es erfolgte Heilung. Einem Berichte von Blumenbach zufolge überstand eine Dame 1890 eine Dose von 0,3 g. Nach Danieljans nahm 1903 ein Mann in Russland 0,5 g Strychninum nitricum, erhielt, als Krämpfe eintraten, Gegenmittel und war nach 2 Tagen wieder normal. Ein jugendlicher Selbstmörder nahm, wie Kirsch 1902 berichtete, 0,8 g desselben Präparates, in Wasser gelöst, und erkrankte aufs furchtbarste, trotzdem er zeitig sich durch brechenerregende Massnahmen vom Gift zu befreien gesucht hatte. Dank angewandtem Morphium genas er. In einem Falle von Atlee, den Schauenstein berichtet, wurde sogar 1,2 g des salpeters. Alkaloides und in einem von Tracy E. Waller die ungeheure Dose von 4,0 g überstanden. Man darf aus solchen besonders glücklich verlaufenen Kuren aber ja nicht schliessen, dass die tödliche Dose noch höher liege; sie liegt vielmehr viel tiefer. Betrachten wir nämlich umgekehrt die Berichte über die besonders ungünstig verlaufenen Fälle, so ergiebt sich, dass namentlich Patienten mit Krankheiten des Herzens und der Gefässe wiederholt nach Dosen von 1—10 mg Strychninum nitricum Strychninkrämpfe bekamen; ja eine 70jährige herzkranke Patientin von

Hunter starb an 10 mg und Dr. Warner, welcher an Herzfehler litt, an 20—30 mg. Bei Kindern ohne Erkrankung des Herzens oder der Gefässe ist nach Dosen von 4—5 mg mehrfach tödlicher Ausgang beobachtet worden. Für Erwachsene ohne derartige Erkrankung dürfte die kleinste letale Dose sicher mehr als 30 mg betragen. Ziehen wir endlich auch noch den Tierversuch zur Bestimmung der tödlichen Dose des Menschen mit zu Rate, so ergiebt sich bei subkutaner Einspritzung für Pferd, Rind, Schaf, Kaninchen, Fuchs, Schwein, Katze, Hund, dass 0,5—1,0 mg pro kg Körpergewicht nötig sind, um den Tod herbeizuführen. Angenommen, dass der Mensch sehr empfindlich ist, würde sich bei einem Normalgewichte von 70 kg schon 350 mg subkutan als nötig berechnen. Innerlich sind bei den genannten Tierklassen bei gleichzeitigem Wassersaufen die 2—10fache, ohne Wasserzufuhr aber eine ungleich grössere Menge nötig, was auf den Menschen übertragen also mindestens 700 mg ausmachen würde. Indessen ist diese Berechnung der minimalsten innerlichen letalen Dose für den gesunden Menschen auf 0,7 g wohl viel zu hoch. Was die noch nicht genannten Tierklassen anlangt, so beträgt die letale Dose bei Igeln 2 mg, bei Meerschweinchen 6 mg pro kg, bei Hühnern subkutan 3—5 mg pro kg, innerlich aber 30—140 mg pro kg Tier. Nicht ganz so unempfindlich sind Tauben, Enten und Gänse. Was Kaltblüter anlangt, so beträgt sie subkutan pro kg Tier bei Fröschen 2 mg, bei Fischen 12 mg, bei Schlangen 20 mg und bei Fledermäusen 40 mg. Schnecken werden durch Str. überhaupt nicht krank. Bei den Wirbeltieren besteht ganz im Gegensatz zu dem über das Santonin (S. 1097) Gesagte in den ersten Lebenstagen keine grössere Empfindlichkeit, sondern eine bemerkenswerte Unempfindlichkeit. Diese geht aber schon nach kurzer Zeit verloren.

Wirk. Str. bedingt eine erhöhte Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, verlängerten Markes und des Gehirnes. Bei grossen Dosen geht diese erhöhte Erregbarkeit scheinbar in Erregtheit über, indem schon die minimalsten im Organismus selbst gelegenen Reize heftige Reflexe auslösen. Uebrigens steigert Str. nicht die Reflexerregbarkeit für alle Arten von Reiz, sicher aber die für taktile, für optische und akustische. Jeder dieser Reize kann, wenn die Str.-Dose gross genug war, Krampfanfälle, ja Trismus und Tetanus zur Folge haben. Dass diese Anfälle nicht nur vom Gehirn oder vom verlängerten Mark ausgehen, zeigt die Halsmarkdurchschneidung, die weder beim Frosch noch beim Warmblüter das Zustandekommen des Tetanus hindert. Abnorm grosse Dosen Str. bewirken beim Frosch und Warmblüter kurareartige Lähmung der Enden der motorischen Nerven (Joh. Müller 1844, Vulpian 1882, Bongers 1884, Poulsson 1890, Verworn 1900) sowie auch centrale Lähmung. Beim Menschen kommt dies Stadium nicht vor. Ob eine periphere Wirkung beim Menschen auf die Retina vorkommt, ist nicht ganz sicher, wird aber z. B. von Filehne angenommen. Ueber den Angriffspunkt im Rückenmark wird gestritten, indem nach Verworn die sensiblen, nach Filehne aber die motorischen Ganglienzellen der Angriffspunkt sind. Eine Berührung des Str. mit dem Blute braucht nicht vorhergegangen zu sein, vielmehr wirkt die intradurale Einspritzung nach Martin stärker als die intravenöse. Beim Tetanus reizt jede Muskelkontraktion

nach Baglioni die sensiblen Nervenenden in den Muskeln und veranlasst dadurch reflektorisch eine neue Kontraktion. Dass es bei der Gehirnwirkung sich um eine gesteigerte Erregbarkeit auch der Rinde handelt, konnten Unverricht & Berkholz darthun. Vom Gehirn aus bewirkt das Gift nach Harnack und seinen Schülern sowie nach Kionka sowohl eine Steigerung der Wärmeabgabe als eine Erhöhung der Wärmebildung, und zwar treten beide Wirkungen bereits nach Dosen ein, die noch lange nicht hinreichen, um Krämpfe zu veranlassen. Bei etwas grösseren Dosen steigen mit Eintritt der Krämpfe Wärmebildung und Wärmeabgabe; bei noch höheren Dosen tritt plötzlich statt der gesteigerten Wärmebildung eine Verminderung derselben ein. Das Atmungscentrum wird erst gereizt, im Verlaufe jedes Tetanusanfalles aber zeitweise gelähmt, so dass Erstickung erfolgen kann. Ebenso steigt der Blutdruck durch Reizung der vasomotorischen Centren erst an, um dann nach dem Tetanus tief zu sinken. Das Pupillenerweiterungscentrum im Halsmark wird fast stets gereizt. Unzweifelhaft werden im Stadium der Hirn- und Rückenmarksreizung auch die Sinnescentren mit gereizt. Dass das Str. die Substanz der Herzmuskulatur beeinflusst, kann nach den Versuchen von Straub am ganglienfreien Aphysienherzen keinem Zweifel unterliegen. Es erfolgt bei dieser Herzart schon nach 0,01 mg eine lang anhaltende tetanische Kontraktion. Am Froschherzen tritt nach Kakowski und nach Igersheim Verlangsamung der Schlagfolge ein, die durch Atropin nicht beeinflusst wird. Bei in meinem Institute am überlebenden Warmblüterherzen angestellten Versuchen konnte Kakowski zeigen, dass das Str. noch bei mehr als millionenfacher Verdünnung die Schlagfolge des Warmblüterherzens verlangsamt und unter Umständen reguliert. Eine besonders starke Giftwirkung besitzt das Str. für das Herz nach Kakowski nicht. Nach Maurel ist das Str. auch auf Leukocyten nicht ohne Einwirkung, indem es deren Bewegungsfähigkeit mindert, sie also starr macht. Dazu stimmt, dass nach Boyzi auch das Protoplasma der Mimosa pudica beeinflusst wird, so dass die bewegbaren Organe dieser Pflanze bei einer Temperatur von 25° ihre Elasticität und Biegsamkeit verlieren.

Ueber das physiologisch-chemische Verhalten des Str. im Organismus ist folgendes zu sagen. Bei Applikation per os muss nach den Versuchen von Riemschneider an Kaninchen, selbst wenn man alkoholische Lösungen anwendet und dadurch die Resorption begünstigt, die Dosis sechsmal höher als die subkutan tödliche sein, wenn man den Tod herbeiführen will. Daraus ergiebt sich, dass die Resorption nach innerlicher Darreichung entweder relativ langsam vor sich geht oder dass das resorbierte Str. sofort im Gebiete des kleinen Kreislaufes, und zwar wohl in der Leber, teilweise fixiert und dadurch verhindert wird, sofort quantitativ das Nervensystem zu schädigen. Ipsen vertritt allerdings die Ansicht, dass in der Leber das Str. nur im Blute enthalten sei und nicht in den Organzellen, was ich auf Grund meiner eigenen Versuche an Tieren nicht unbedingt anerkennen kann, und was auch zu den vorliegenden quantitativen Analysen von menschlichen Leichen nicht stimmt. Fast ausnahmslos wurde nämlich in der Leber ein höherer Gehalt an Str. gefunden, als ihr ihrem Blutgehalte nach zugekommen wäre. Die von verschiedenen Seiten gemachte

Angabe, dass das Str. im Unterhautzellgewebe zum Teil direkt zerstört werde, so dass eine Verlangsamung der Resorption durch Abbinden des Gliedes mit einer Entgiftung gleichwertig sei, kann zur Zeit noch keineswegs als bewiesen angesehen werden. Selbst für den Organismus der Hühner, die, wie wir sahen, enorme Dosen vertragen, ist der Ort der Zerstörung noch nicht sicher gefunden. Dass ein Teil des eingeführten Alkaloides im Organismus auch des Menschen wirklich völlig zerlegt wird, scheint mir jetzt allerdings erwiesen zu sein. Nach Straub vermag z. B. das Aphysienherz eine solche Zerstörung relativ rasch auszuführen. Nachdem Ottolenghi schon 1895 gewissen Fäulnisbakterien bezw. deren Stoffwechselprodukten die Fähigkeit, Str. zu entgiften, zugeschrieben hat, glaubte Salant dies besonders für den Dickdarminhalt bestätigen zu können. Aber Hatcher bekämpft die Ansicht von Salant energisch. Ferner müsste, wenn Salant recht hätte, in der Leiche das Str. rasch verschwinden; es hält sich aber im Gegenteil in derselben teilweise monate-, ja ein Jahr lang. Die Ausscheidung eines Teiles des Str. aus dem Organismus erfolgt, abgesehen von Speichel, Schweiss, Galle und Milch, hauptsächlich durch den Harn, und zwar nach Masing, Kratter, v. Rautenfeld und Ipsen bei Katzen, Hunden und Menschen in unverändertem Zustande, also nicht etwa als Strychninsäure. Diese Ausscheidung beginnt selbst bei medizinalen Dosen schon in der ersten Stunde und bei toxischen schon nach 5 Minuten, wird nach 2mal 24 Stunden minimal, endet aber erst viel später. Die Gesamtmenge des durch den Harn unverändert ausgeschiedenen Giftes ist bei kleinen Dosen prozentisch ausgedrückt viel geringer als bei grossen Dosen, wo 50—75% unzerstört bleiben. In Leber, Niere, Gehirn und Rückenmark wird das Alkaloid zeitweise unverändert aufgespeichert.

Die **Sympt.** treten nach der Wahl des Präparates und nach der Form und dem Ort der Darreichung verschieden rasch ein, d. h. innerhalb eines Zeitraumes von 5 Minuten bis zu mehreren Stunden (ganze Krähenaugen), bei flüssigen Präparaten meist aber nach 15—30 Minuten und bestehen in Ziehen der Glieder, Nackenstarre, Steifigkeit, leichten Erschütterungen des Körpers, Trismus, tetanischen Anfällen meist mit Orthotonus, ja Opisthotonus. Sie treten teils scheinbar spontan auf, teils erfolgen sie auf äussere Reize (Geräusche, leise Berührung, Luftzug, Aufblitzen des Lichtes) reflektorisch. Der tonische Krampf umfasst sämtliche Muskeln, besonders auch die des Thorax (Intercostales), wodurch die Atmung sistiert wird; in den freien Intervallen sind die Muskeln erschlafft oder nur wenig steif; das Bewusstsein ist ungetrübt oder höchstens während der Anfälle, wohl durch Unterbrechung der Zirkulation, etwas gestört. Die Augäpfel quellen während der Anfälle aus den Höhlen; die Pupillen sind weit. Es besteht hochgradige Cyanose, die aber mit Nachlass des Anfalles sofort schwindet. Erbrechen ist selten und der Name Brechnuss daher nicht passend. Der Schmerz durch die krampfhafte Kontraktion der Muskeln kann sehr heftig sein; immer ist grosse Angst und Unruhe ausgeprägt. Der Puls ist erst verlangsamt; auf der Höhe der Vergiftung wird er auf 130 beschleunigt. Die Spannung der Radialarterie ist im Stadium der Pulsverlangsamung erhöht. Bei nicht toxischen Dosen kann man Zunahme der

Sehschärfe und Erweiterung des Gesichtsfeldes, Feinhörigkeit und bedeutende Verschärfung des Geruchssinnes wahrnehmen.

Verl. In einigen Vergiftungsfällen blieb die Verschärfung des Geruchssinnes als Nachwirkung noch tagelang zurück. Merkwürdig ist, dass unter dem Einfluss unseres Mittels schlechte Gerüche (Asant, Knoblauch, Baldrian) für einige Zeit angenehm empfunden werden (Fröhlich). In ganz leichten Fällen besteht für längere Zeit nur Schreckhaftigkeit und Zusammenfahren bei Geräuschen und bei Berührung sowie schmerzhaftes Ziehen und Zuckungen der Glieder, die sich allmählich wieder verlieren. In schwereren treten die tetanischen Anfälle erst nach Pausen von 10—14 Minuten, später nach immer kürzeren Zwischenräumen auf; die einzelnen Anfälle dauern 3—4 Minuten, und der Tod erfolgt meist beim dritten oder vierten Anfall, in einem Zeitraum von 10 Minuten bis 3 Stunden, durch Erstickung. Bei den Anfällen kann der Patient sprenkelartig gebogen, ja emporgeschleudert werden. In seltenen Fällen werden mehr Anfälle (bis zu zehn) ertragen. Der Tod erfolgt durch Lähmung, namentlich des respiratorischen und vasomotorischen Centrums; doch können selbst protrahierte Vergiftungen trotz vieler Anfälle noch in Genesung übergehen. Rein sekundär kann es während der Blutdrucksteigerung bei Gefässkrankheiten zu Apoplexien kommen, die entweder sofort zum Tode führen oder bleibende Störungen hinterlassen. In einem von Terrien beschriebenen Falle kam es im Anschluss an eine irrtümlich gereichte hohe Dose von Str. zu monatelanger Erkrankung des Magendarmkanals und des Nervensystems. Letztere äusserten sich als hypochondrisches Irresein, gingen schliesslich aber völlig vorüber. Auch Albuminurie, Hämoglobinurie, nephritische Reizung, ja urämische Anfälle will man im Anschluss an Str.-Verg. beobachtet haben. An Tieren sah Grützner im Stadium der Blutdrucksteigerung vollkommene Sistierung der Harnabsonderung. Verhinderung der Entleerung des schon vorhandenen Harns durch Krampf des Sphinkters der Blase beim Menschen beschrieben sowohl Habel als Weyrich.

Diagn. Das Bild der Strychninvergiftung hat einige Aehnlichkeit mit mehreren Infektions- und Nervenkrankheiten, z. B. mit der Lyssa. Bei dieser bestehen jedoch besonders Schlundkrämpfe, die hier fehlen. Eine weit grössere Aehnlichkeit besteht mit dem durch Tetanusbazillen hervorgerufenen unten noch zu besprechenden sogen. Tetanus traumaticus und rheumaticus; die Str.-Verg. unterscheidet sich davon aber durch vorausgehendes Zusammenfahren und Schreckhaftigkeit. Der Krampf beginnt bei Tetanusgift bei den Kaumuskeln und Nackenmuskeln, pflanzt sich langsam auf den Stamm fort, und in den freien Pausen zwischen den Anfällen bleiben die Muskeln rigide; der Strychnintetanus entsteht rasch, der Trismus folgt oft erst anderen Krämpfen; in den Pausen sind die Muskeln meist relaxiert; Tod oder Genesung tritt in viel kürzerer Zeit (3 Stunden bis mehrere Tage) ein. Cerebrospinalmeningitis kommt meist epidemisch vor und führt nicht zu Krampfanfällen, sondern zu dauernder Steifigkeit. Meningitis spinalis ist durch das Fieber oder durch etwa bestehende Erkrankung der Wirbelsäule (Caries etc.), Epilepsie durch den Verlust des Bewusstseins und die bei ihr normale Reflexerregbarkeit leicht

zu unterscheiden. Hysteroepilepsie kann der Str.-Verg. entfernt ähnlich sein, aber nur so lange, als die Patientin sich beobachtet glaubt. Auch Eklampsie und Urämie lassen sich durch das doch sehr abweichende klinische Bild ausschliessen. Eine Fehldiagnose auf gewöhnliche Apoplexie ist mehrfach gestellt worden, weil das Gift zu einer solchen führen und dadurch die apoplektischen Symptome in den Vordergrund rücken kann. Wichtig ist die Untersuchung des Harns, der Strychnin, Eiweiss, Milchsäure, Traubenzucker etc. enthalten kann. Durch diese Untersuchung lassen sich auch andere Krampfgifte, wie Pikrotoxin, Santonin, Cytisin ausschliessen. Für die Diagnose ist endlich noch der Umstand verwertbar, dass mehrfach von der vergifteten Nahrung Vögel, Katzen, Hunde mit genossen und sehr rasch unter Krämpfen erkrankten. Auch Auflecken des Erbrochenen durch einen Hund, der alsbald an Krämpfen erkrankte, hat schon wiederholt die Diagnose bei Lebzeiten des Patienten oder wenigstens schon vor der gerichtlichen Untersuchung gesichert.

Sekt. Der Befund kann völlig negativ sein, wie schon Casper festgestellt hat. Aber er kann umgekehrt auch so charakteristisch sein, dass schon daraus die Diagnose mit Wahrscheinlichkeit zu stellen ist. Hierher gehört erstens der sehr rasche Eintritt der Starre. So berichtet Wachholz von einem jungen Manne, den das Dienstmädchen heftig zitternd im Bett liegen sah, nach einer halben Stunde aber bereits totenstarr vorfand. An Katzen und Hunden sieht man bei grossen Dosen Str. unter Umständen den Zeitraum bis zum Eintritt der Starre, der normalerweise über eine Stunde beträgt, auf wenige Minuten sich verkürzen, ja in vereinzelten Fällen fast ganz fehlen. Nach Pilz können auch Veratrin, Pilokarpin, Atropin, Oxalsäure und Blausäure den Eintritt der Starre beschleunigen. Zweitens kann die Intensität der Totenstarre bei Strychninleichen grösser sein als bei an Krankheiten gestorbenen Menschen. Auch dies ist durch Tierversuche leicht darzuthun. Drittens kann die Extensität der Leichenstarre bei Str.-Leichen sich auffallend bemerkbar machen. So fand Mittenzweig bei einem 7jährigen Mädchen nach 4 Tagen noch alle Gelenke auffallend steif, Führer bei einem Neugeborenen noch am 5. Tage, Abegg bei einem Erwachsenen noch am 7. Tage und Taylor die Leiche einer gewissen Cook noch nach 2 Monaten auffallend starr. In allen diesen Fällen wurde das Str. mit Recht als Ursache der langen Dauer der Starre angesprochen. Viertens können bei Menschen mit verminderter Elasticität der Gefässwandungen sich kleinere oder grössere Blutaustritte im Gehirn, seinen Häuten, in der Leber, Niere, in der Adventitia der Aorte, in einzelnen bei den Krämpfen besonders beteiligten Streckmuskeln etc. finden. Fünftens können alle Erscheinungen einer Erstickung vorhanden sein, da der Tod meist durch Atemlähmung erfolgt. Sechstens können, falls Pulvis seminis Strychni gegeben oder genommen war, sich Fragmente der Samenhaare finden, da diese sehr starr und dickwandig und an der Basis steinzellenartig verdickt sind und daher der Pulverisierung hartnäckigen Widerstand leisten. Diese und die unter ihnen liegenden Rindenzellen des Samens, welche sich z. B. bei Mitlacher abgebildet finden, sind so charakteristisch, dass sie eine chemische Untersuchung entbehrlich machen können.

Ther. Adstringentien und Mucilaginosa können das Eintreten der Vergiftung nicht hindern, wohl aber etwas hinausschieben und dadurch wesentlich zum guten Ausgang beitragen. Entfernung aus dem Magen ist natürlich trotzdem noch dringend nötig. Falls die Applikation der Magenpumpe reflektorisch Krampfanfälle hervorruft, ist Apomorphin einzuspritzen. Von den Antidoten verdient das meiste Vertrauen das Chloralhydrat in grossen Dosen, nächstdem seine Ersatzmittel, aber nicht das meist benutzte Morphium. Nützlich wirken auch Inhalationen von Chloroform. Auch die künstliche Respiration mit Zufuhr von Sauerstoff wirkt nach Osterwald spezifisch und ist oft nötig. Da bei den Anfällen infolge der starken Muskelkontraktionen Milchsäure gebildet wird, deren Beseitigung dem Organismus so rasch nicht möglich ist, so empfiehlt es sich, falls man etwa (während der Chloroformnarkose) die Organismuswaschung vornimmt, der Infusionsflüssigkeit mindestens 0,1% Natron bicarbonicum zuzusetzen. Vitali und Bifalini sowie Foderà empfehlen auf Grund von Tierversuchen Natriumpersulfat als bestes Antidot. Auch Kalciumpermanganat soll entgiftend wirken. Da nach Ipsen das Gift auch durch Schweiss und Speichel den Körper verlässt, so ist eine diaphoretische und sialagoge Behandlung nicht unrationell. Falls Krähenaugenpulver gegeben war, sind auch Abführmittel am Platze. Nachdem schon früher Mackenzie warm für die elektrische Behandlung der Str.-Verg. eingetreten war, haben Charpentier & Guilloz 1903 festgestellt, dass der konstante Strom bei mit Str. vergifteten Tieren im stande ist, stundenlang den Ausbruch der Krämpfe zu unterdrücken. Man kann daher auch bei Menschen das elektrotherapeutische Verfahren versuchen.

Nachw. Falls Krähenaugen vorliegen, kann man diese, auch wenn die Alkaloide derselben mit Alkohol extrahiert oder durch Fäulnis verloren gegangen sein sollten, chemisch noch durch Veraschen identifizieren; die Asche soll nämlich sowohl Kupfer als Lithium enthalten. Von der Leiche sind in erster Linie das Blut sowie die oben genannten Organe zur Untersuchung auf Str. zu verwenden. Nach Dominicis kann der Nachw. selbst in den Knochen geführt werden. Dass auch Speichel, Erbrochenes, Harn, Galle, Darmkanalinhalt verwendet werden kann, ist selbstverständlich. Zur Abscheidung des Strychnins aus Leichenteilen empfiehlt sich das Ausschütteln mit Benzin (Dragendorff) oder Chloroform (Ipsen) aus alkalischer Lösung. Aus Bier und anderen Flüssigkeiten kann man das Str. durch Schütteln mit Tierkohle mit niederreissen und dann aus der Kohle mit kochendem 90%igem Alkohol ausziehen. Es bildet charakteristische rhombische Krystalle, die sich beim Zusatz von Ammoniak oder Kalihydrat zu seinen Lösungen in säurehaltigem Wasser am Boden absetzen. Von den Salzen löst sich das meist benutzte Nitrat nur 1 : 80 in Wasser, das Acetat aber viel besser. Das in schwefelsäurehaltigem Wasser gelöste Strychnin lässt bei Zusatz von Ferrocyankalium, Ferricyankalium, Pikrinsäure sowie von Kaliumbichromat wohlcharakterisierte Krystalle ausfallen, welche zum Teil für den mikrochem. Nachw. verwendet, zum Teil weiter verwertet werden können. Die durch Kaliumbichromat entstandenen goldgelben, nadelförmigen färben sich bei Zusatz von konz. Schwefelsäure erst blau, dann violett und zuletzt kirschrot. Diese Reaktion beruht auf einer Oxydation des Alkaloides und geht daher auch vor sich, wenn man das genannte Bichromat oder einfach chromsaures Kali, rotes Blutlaugensalz, Bleisuperoxyd, Mangansuperoxyd, Ceroxyd, chlorsaures Kali, Jodsäure, übermangansaures Kali etc. in Form kleiner Bröckelchen der Lösung des Alkaloides in konz. Schwefelsäure zusetzt. Man sieht dann violette Streifen von den Körnchen ausgehen. Diese Reaktion gelingt noch mit 0,001 mg Str. und steht daher an Empfindlichkeit den besten physiologischen Reaktionen nicht nach. Ueber die für Str. ebenfalls sehr

brauchbare Nachweismethode mit Mandelins Reagens habe ich Bd. I, S. 139 das Nötige gesagt. Nach Bloxam wird das Str. auf dem Deckel eines Porzellantiegels in einem Tropfen verdünnter Salpetersäure gelöst, worauf man die Lösung vorsichtig erhitzt und zu der warmen Lösung sehr wenig gepulvertes Kaliumchlorat fügt, wobei intensive Scharlachfärbung auftritt, welche durch 1—2 Tropfen Ammoniak in Braun übergeführt wird, unter Bildung eines braunen Niederschlages. Man verdampft zur Trockne und erhält einen dunkelgrünen Rückstand, der mit 1 Tropfen Wasser eine grüne Lösung giebt. Die Farbe der letzteren wird mit Kali orangebraun und mit Salpetersäure wieder grün. Von den sonst von Bloxam untersuchten Alkaloiden giebt keines diese Farbstoffreaktionen. Furfurolschwefelsäure färbt das Str. beim Erwärmen dunkelgrün. — Von Gruppenreagentien nenne ich endlich noch Jodjodkalium, Kaliumquecksilberjodid, Platinchlorid, Goldchlorid. Falls Krähenaugen oder galenische Präparate derselben verwendet worden waren, gewinnt man bei der Alkaloidausschüttelung neben dem Str. auch das Brucin. Zur Trennung beider kann man den Verdunstungsrückstand beider freien Basen mit absolutem Alkohol oder mit Aceton behandeln, in welchen beiden Lösungsmitteln das Str. fast unlöslich, das Brucin aber löslich ist. Eine zweite Methode besteht darin, dass man das Gemisch beider in einem möglichst geringen Volumen verdünnter Essigsäure löst und das Str. durch Kaliumdichromatlösung ausfällt, während das Brucin in Lösung bleibt. Holst & Beckurts bewirken die Trennung durch Fällung des Str. mittels Ferrocyankalium.

Die quantitative Bestimmung des vom Brucin getrennten Str. kann durch Titration der freien Base mittels $^1/_{100}$-Normalsäure sowie durch Titration mittels Quecksilberjodidjodkalium geschehen.

Physiologischer Nachweis. Von der enormen Bitterkeit des Str. ist schon geredet worden. Es darf aber nicht verschwiegen werden, dass auch andere Gifte wie Brucin, Chinin, Corchorin, Pikrinsäure noch bei sehr starker Verdünnung bitter schmecken. Von Versuchstieren kommen Mäuse und Frösche in Betracht. Bei einer Maus von 4—5 g genügen nach Kratter 0,15 Hundertstel eines Milligramms Str., um Tetanus des Schwanzes hervorzurufen. Diesen Tetanus kann man graphisch sich aufzeichnen lassen. Von den beiden bei uns häufigen Froscharten ist Rana esculenta nach Rautenfeld 25mal empfindlicher als Rana temporaria. Der bei Eskulenten schon nach 1—2 Hundertstel Milligramm eintretende Tetanus kann stundenlang immer wieder durch Erschütterung des Körpers hervorgerufen werden und ist dann beweisend. Dass der Froschversuch, wie Allard und andere behaupten, „besonders irreführend“ werden kann, vermag ich nicht zuzugeben; mich jedenfalls hat er niemals im Stich gelassen und war mir stets eine willkommene Bestätigung der chemischen Reaktionen.

Lit. Pickford, Arch. f. physiol. Heilk. Bd. **2**, 1843, p. 418. — Taylor, On poisoning by strychnia. London 1856. — Kölliker, Virch. Arch. Bd. **10**, 1856. — Th. Husemann, Reils Journal Bd. **1**, 1856, p. 469. — Tschepke, Deutsche Klinik 1861, p. 99. — Tracy E. Waller, Virch. Jbt. 1866, I, p. 336. — Duriau, Étude clinique et médico-légale sur l'empoisonnement par la strychnine. Paris 1862. — Matkiewicz, Ztschr. f. rat. Med. Bd. **21**, 1864, p. 230 (das Str. soll reflexhemmende Centren lähmen). — Meyer, Einige Versuche über Str.-Verg. Diss. Bern 1864. — Maschka, Der Vergiftungsprozess Demme-Trümpy; Prager Vj. f. prakt. Heilk. **2**, 1865, p. 69. — Emmert, Der Kriminalprozess Demme-Trümpy. Wien 1866. — P. G. A. Masing, Beitr. f. den ger.-chem. Nachw. des Strychnins und Veratrins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Mag.-Diss. Dorpat 1868 u. Pharm. Ztschr. f. Russland 1867. — Gay, Med. Cbl. 1867, Nr. 4 (Verteilung im Nervensystem). — C. Weyrich, Studien über Strychninvergiftung. Petersb. med. Ztschr. 1869. — S. Mayer, Wiener ak. Sitz.-Ber. Bd. **64**, 1871, Nov., p. 657 (Wirk. aufs vasom. Centrum). — v. Hippel, Ueber die Wirk. des Str. auf das normale u. kranke Auge. Berlin 1873. — St. Clair Gray, Schm. Jb. Bd. **160**, 1873 (143 Fälle von Str.-Verg.). — Freusberg, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1875, p. 204 u. 348 (Hunde mit Markdurchschneidung ohne Shock). Vergl. Pflüg. Arch. Bd. **8**, p. 460 u. Bd. **9**, p. 174 u. 358. — Meihuizen, Pflüg. Arch. Bd. **7**, 1873. — H. Ranke, Virch. Arch. Bd. **75**, 1879, H. 1 (Schwierigkeit des chem. Nachw.). — Fr. Rosenbaum, Unters. über den Kohlehydratbestand des Organismus nach Verg. mit Arsen, Phosphor, Strychnin, Morphin, Chloroform. Diss. Dorpat 1879. — Dragendorff, Virch. Arch. Bd. **76**, 1879 (Nachw. in faulen Leichen). — Ad. Boyer, Ann. d'hyg. publ. 1881, p. 247 u. 339. — Walton, Arch. An. u. Phys.

Jg. 1882, p. 46 (Reflexe). — Vulpian, Compt. rend. **94**, 1882, p. 555 (bei künstlicher Atmung vertragen Warmblüter die 10fache letale Dose und werden dabei kurarisiert). — Kratter, W. m. W. 1882, p. 214 (Ausscheidung durch den Harn); Vj. f. ger. M. [N. F.] Bd. **53**, 1890 (Bedeutung der Ptomaine); Beiträge zur Lehre von den Vergiftungen. Leipzig 1904. — F. Aug. Falck, Pflüg. Arch. Bd. **34**, 1884, p. 1 u. Bd. **36**, 1885, p. 285; Vj. f. ger. M. [N. F.] Bd. **20** u. Bd. **21**, 1874; Bd. **23**, 1875; Bd. **34**, 1881; Bd. **41**, 1884, p. 345. — P. Bongers, Du Bois Arch. 1884, p. 330. — C. Heinemann, Pflüg. Arch. Bd. **34**, 1884, p. 279 (Wirk. aufs Froschherz). — P. v. Rautenfeld, Ueber die Abscheidung des Strychnins. Diss. Dorpat 1884 u. Pharm. Ztschr. f. Russl. 1884, p. 765. — Th. Chandelon, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **9**, 1884, p. 40 (die zu untersuchenden Leichenteile werden mittels Gips in ein Pulver verwandelt, welches mit Chloroform direkt ausziehbar ist). — H. Hager, Pharm. Centralh. 1884, p. 181 u. 254 (Einheitlichkeit des Strychnins). — Plugge, Arch. d. Pharmazie 1883, p. 641; Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1885, Nr. 43. — Denys, Arch. exp. P. Bd. **20**, 1885, p. 306 (künstl. Atmung nützt). — Schweizer ärztl. Korr.-Bl. **15**, 1885, p. 251 (fusshohes Emporschnellen im Bett). — Holmes, Pharm. Journ. and Trans. **15**, 1885, p. 1000 (Verbreitung des Gebrauchs strychninhaltiger Drogen). — Beckurts, Chem. Ber. Jg. **18**, 1885, p. 1235 (Chemisches). — Gürtler, Der Str.-Diabetes. Diss. Königsberg 1886. — Wolff, Einige Fälle von Strychninverg. Inaug.-Diss. Halle 1887 (Verteilung im Org.). — Bloxam, Chem. News 1887, p. 155. — G. Holst & H. Beckurts, Pharm. Centralh. 1887, p. 119. — J. E. Gerock, Arch. d. Pharmazie Bd. **27**, 1889, p. 158. — Koefoed, Chem. Cbl. 1889, Nr. 17, p. 540 (Strychnin ist ein Gemisch). — J. D. Mann, Med. Chronicle 1889, may (3 Verg.). — G. Gaglio, Arch. ital. de biol. **11**, p. 104 (Str.-Diabetes bei Hunden). — Honigmann, D. m. W. 1889, Nr. 22 (Albuminurie nach Str.). — Poulsson, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1889, p. 22 (Kurarewirkung des Str.). — E. Biernatzki, Ther. Monh. 1890, p. 383 (Erregbarkeit des Grosshirns sinkt). — Blumenbach, Petersb. m. W. 1890, Nr. 24 (300 mg überstanden). — K. Schlick, Diss. Jena 1890; Pflüg. Arch. Bd. **47**, p. 171. — Fodera, Ann. di chim. e di farm. **14**, 1891, p. 259 (die Kurarewirkung wird bestritten). — J. Kossa, Orvosi hetilap 1892, Nr. 5 (Antidote). — J. Mackenzie, Pharm. Journ. and Trans. 1892, 3 sept., p. 189. — C. Ipsen, Vj. f. ger. Med. [3. S.] Bd. **4**, 1892, p. 1 (Ausscheidung, Nachw.). — E. T. Reichert, Ther. Gaz. 1892, Nr. 3 (Wirk.). — C. Stoehr, Journ. f. prakt. Chem. Bd. **42**, 1890, p. 399 u. 415 (Destill. mit Kalk ergiebt Skatol). — J. Tafel, Ann. der Chem. Bd. **264**, 1891, p. 33 u. Bd. **268**, 1892, p. 229; Bd. **301**, 1899, p. 291; Chem. Ber. Jg. **33**, 1900, p. 2216 u. Jg. **34**, 1901, p. 3291. — J. E. Gerock, Arch. der Pharmazie Bd. **230**, 1892, p. 555 (Sitz der Alk. im Samen). — E. Maurel, Virch. Jbt. 1892, I, p. 407 (Str. lähmt Leukocyten). — O. Rothmaler, Ueber die Wirkungskraft von Str. u. Brucin. Diss. Kiel 1893. — F. A. Foderà, Arch. per le scienze med. vol. **16**, 1893; Inn. Cbl. Jg. 1893, Nr. 13, p. 279 (Erregbarkeit der Hirnrinde). — Reichert, Scofone, Wyman, Thompson, Henry, Berry, Pilkington siehe Virch. Jbt. 1893, I, p. 418. — W. Hochheim, Ueber die temperaturerniedrigende Wirk. krampferregender Gifte. Diss. Halle 1893; Z. f. kl. M. Bd. **25**, 1894. — D. Vitali, Boll. chim. farm. **33**, 1894, p. 449 u. **35**, 1896, p. 481 (Nachw.). — Dreser, Arch. exp. P. Bd. **33**, 1894, p. 251 (Wirk. aufs Auge). — Ipsen, Vj. f. ger. M. [3. F.] Bd. **7**, 1894, H. 1; Bd. **10**, 1895. — S. Ottolenghi, Bakt. Cbl. **18**, 1895, Nr. 9—10; Vj. f. ger. M. [3. F.] Bd. **12**, 1896 (Wirk. der Bakterien auf Str.). — J. Vogel, Z. f. Biol. Bd. **32**, 1895, p. 308 (Wirk. auf Vögel). — L. Sauvan, Journ. Pharm. Chim. [6 S.] Bd. **1**, 1895, p. 496 (Lokalisation in den Samen). — Unverricht, Inn. Cbl. 1895, Nr. 1. — M. Elfstrand, Görbersdorfer Veröffentl., hrsgbn. von R. Kobert, Bd. **2** (Stuttgart 1898), p. 1 (Lokalisation der Alkaloide bei den Loganiaceen). — Habel, M. m. W. 1898, Nr. 1. — Kionka, Fortschr. d. M. 1898, p. 941 (Einfluss auf Körperwärme). — Förster, Chronische Str.-Verg. Diss. Greifswald 1898 (bei Versuchen an Studenten Kopfschmerz, Unfähigkeit zu Arbeit, Zerstreutheit, Vergesslichkeit, Schmerzen in den Armmuskeln, klon. Kontraktionen, Darmstörungen, Conjunctivitis). — Focke, Vj. f. ger. M. [3. F.] Bd. **17**, 1899, Suppl. — S. J. Meltzer, Americ. Journ. of med. sc. 1899, nov. (die Speiseröhre soll Str. besser absorbieren als der Magen). — Karl Riemschneider, Beitr. z. Wirk. des Str. Diss. Kiel 1900. — Osterwald, Arch. **44**, 1900, p. 451 (Sauerstoff nützt). — Rutherford Hill, Pharm. Journ. 1900, 21 april (Kupfer in Semen Strychni). — Beitter, Ber. Pharm. Ges. 1900, p. 352 (über dasselbe). — W. Dick, Brit. med. Journ. 1900, II, p. 1312 (Verg.). — M. Verworn, Arch. An. u. Phys. 1900, p. 385. — S. Baglioni, ebenda 1900,

Suppl. p. 193. — A. Boyzi, Annali farmac. e chim. biol. 1900, p. 72. — Terrien, Le Progrès méd. 1900, Nr. 37, p. 177. — E. v. Czyhlarz & Donat, Inn. Cbl. 1900, Nr. 13, p. 321 (Str. wird subkutan entgiftet). — Meltzer & Langmann, ebenda Nr. 37, p. 931 (Str. wird subkutan nicht entgiftet). — E. v. Czyhlarz, Z. f. Heilk. [N. F.] Bd. 2, 1901, p. 157 (blutleer gemachte Glieder wirken noch entgiftend). — Carrara, Inn. Cbl. 1901, Nr. 20 (Ligatur des Beines oberhalb der Injektion wirkt auch an Meerschweinchen ohne Niere noch entgiftend). — Meltzer & Salant, Journ. of exp. med. 6 (bei Kan. ohne Niere wird bei langsamem Einspritzen die dreifache letale Dose vertragen). — Filehne, Pflüg. Arch. Bd. 83, 1901, p. 369. — Prescher, Pharm. Ztg. 1901, Nr. 23 (Tannin u. Kaffee wirken entgiftend). — Pozzi-Eskot, Chem.-Ztg. 1901, p. 381 (Str.-Pikrat eignet sich zum Nachw.). — G. Dellas, Recherches expérimentales sur la strychnine. Toulouse 1902. — Alfr. Schmidt, Z. f. Med.-Beamte Jg. 1902, p. 865 (Aufträufeln von 0,01—0,02 mg Strychninum nitricum macht bei Fröschen von 60 g Tetanus). — Litterski, Aerztl. Sachverständigen-Ztg. 1902, Nr. 12 (Mord des Geistlichen durch Str. beim Abendmahl). — W. Salant, Inn. Cbl. 1902, Nr. 44, p. 1089 (Dickdarminhalt verändert das Str.). — R. Kirsch, D. m. W. 1902, Nr. 3. — A. Hatcher, Americ. Journ. of Pharm. 1902, Nr. 6 (Wirk. der Kolloide auf die Str.-Verg.). — E. Harnack, Arch. exp. P. Bd. 49, 1903, p. 157 (Wirk. auf die Temp.). — Ed. Allard, Vj. f. ger. M. Bd. 25, 1903, p. 234 (mit viel Lit.). — G. Alstofoni, Gaz. degli osped. 1903, p. 152 (Str. hält sich in faulendem Blute lange). — Guérin, Rép. de Pharm. 1903, p. 315 (Wenzells Reaktion auf Str. ist nicht eindeutig). — A. Boccolari, Med. Woche 1903, Nr. 44 (Str. wird vom subkutanen Gewebe entgiftet). — W. Straub, Archivio di Fisiologia 1, 1903, nov., p. 74 (Str. wird vom Gewebe des Aphysienherzens aufgespeichert und dann zerstört). — Kleine, Z. f. Hyg. u. Inf. Bd. 36, 1903, p. 1 (die Zerstörung des Str. im Organismus der Warmblüter ist nicht sicher erweisbar). — Meltzer & Langmann, Inn. Cbl. 1903, Nr. 3, p. 81 (eine Entgiftung des Str. in ligierten Gliedern findet nicht statt; Meerschweinchen bekommen nach 4 mg pro kg Tier noch keine Krämpfe). — Danieljans, Der Feldscher Jg. 1903, H. 12 (0,5 g Str. überstanden). — Vrijdag, Schm. Jb. Bd. 278, 1903, p. 132 (0,25 g Str. überstanden). — Charpentier & Guilloz, Compt. rend. de la soc. biol. 1903, p. 1017 (der konst. elektr. Strom hemmt die Str.-Wirk.). — Eppenstein, Arch. internat. de pharmacod. 12, 1903, p. 47 (das Str. hat keine lokale Wirk., auch nicht auf die Retina). — Foderà, ebenda 13, 1904, p. 1 (antitoxische Wirk. der Perkarbonate). — W. Mitlacher, Tox. u. forensisch wichtige Pflanzen (Berlin 1904) p. 131. — H. W. & S. C. Gadd, Pharm. Journ. 1904, II, p. 246 (in den Samenhaaren Fett u. etwas Str.). — Ang. de Dominicis, Vj. f. ger. M. Bd. 26, 1904, p. 284 (Str. in Knochen). — W. Pflanz, Friedreichs Blätter Jg. 1904, p. 107, 221, 291, 370 u. 463; Jg. 1905, p. 60 (mit viel Lit.). — Vitali, Chem. Cbl. 1904, I, p. 750 (Persulfat als Gegengift). — Bifalini, ebenda (über dasselbe). — Hatcher, Americ. Journ. of Physiol. 12, 1904, p. 237 (Str. wird durch Dickdarminhalt nicht zerstört). — Baudran, Compt. rend. 139, 1904, p. 1000 (Kalciumpermanganat bildet ein Antistrychnin). — Howard, Analyst 30, 1905, p. 261 (Bestimmung von Str. in Gegenwart von Brucin). — M. Martin, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1905, Nr. 7 (intradurale Injektion). — J. Igersheim, Arch. exp. P. Bd. 54, 1905, p. 73 (Wirk. aufs Kaltblüterherz). — Kakowski, Arch. internat. de Pharmacod. 15, 1905, p. 21 (Wirk. aufs isolierte Warmblüterherz). — Nickel, Vj. f. ger. M. Bd. 31, 1906, H. 1 (43 mg Str. aus den Organen eines Vergifteten abgeschieden). — S. J. Meltzer & Will. Salant, Journ. of exp. Med. 8, 1906, Nr. 1 (Str.-Ausscheidung durch die Galle).

Anhang. 1. Von den **Derivaten des Strychnins** stimmt das **Isostrychnin** in der prozentischen Zusammensetzung mit dem Strychnin überein, unterscheidet sich von ihm aber durch die Löslichkeit und Krystallisationsfähigkeit seiner Salze sowie durch seine 20—30mal schwächere und dem Brucin und Kurare näher stehende Wirkung. Das **Brucin** $C_{23}H_{26}N_2O_4$ kann seiner prozentischen Zusammensetzung nach als Dimethoxylstrychnin angesprochen werden, konnte bis jetzt aber weder in Strychnin übergeführt noch aus diesem dargestellt werden. Es findet sich in allen Strychnindrogen neben dem Strychnin.

Seine tetanisierende Kraft ist 38—50mal geringer als die des Strychnins, die kurareartige ist stärker als die des Strychnins. Bei Eskulenten macht es überhaupt keine Krämpfe und bei Temporarien nur in grossen Dosen. Anfangs scheint es bei grossen Dosen auch central zu lähmen. Während dieses Lähmungsstadiums kann es zum Ausbruch tetanischer Krämpfe kommen. Nach Brunton geht bei innerlicher Darreichung die Ausscheidung des Brucins der Resorption parallel, so dass also im Gegensatz zum Strychnin kumulative Wirkung nicht zu befürchten ist. **Bromstrychnin** wirkt nach Brunton wie Strychnin. Es wird neuerdings bei Morphiophagen, denen das Morphin entzogen worden ist, als appetitanregendes Amarum gebraucht. Betreffs des Nachweises siehe Bd. I, S. 139. Die als innere Anhydride aufzufassenden Basen **Methylstrychnin** $C_{21}H_{21}(CH_3)N_2O_2$ und **Dimethylstrychnin** $C_{21}H_{20}(CH_3)_2N_2O_2$ wirken gar nicht krampferregend, sondern schwach kurareartig. **Desoxystrychnin** wirkt schwach strychninartig; **Strychnolin** hat gar keine Strychninwirkung mehr. **Strychninhydrür,** welches durch Eintragen von Natrium in die siedende alkoholische Lösung des Strychnins gewonnen wird, macht nach Dreser keine Krämpfe, sondern wirkt ausgesprochen lähmend. — Die S. 1153 erwähnte **Strychninsäure** wirkt nach Plugge nicht mehr giftig. Das in den Blättern, in der Pulpa der reifen Früchte und in der harten Fruchtschale von Strychnos Nux vomica enthaltene **Strychnicin** scheint dem Strychnin ferner zu stehen und ist wenig giftig. Versetzt man das Alkaloid mit Natronlauge, so wird es orangefarbig und beim Ansäuern mit Salzsäure purpurviolett.

Lit. Pander, Beitr. z. gerichtlich-chemischen Nachw. des Brucins. Diss. Dorpat 1871. — Falck, Vj. f. ger. Med. Bd. **23**, 1875, p. 78 (Brucin). — Liedtke, Die phys. Wirk. des Brucins. Diss. Königsberg 1876. — Husemann, Arch. exp. P. Bd. **9**, 1878, p. 429 (Brucin). — Faure, Das Methylstrychnin. Diss. Dorpat 1880. — L. Brunton, Chem. Soc. 1885, I, p. 143. — H. Beckurts, Chem. Ber. Jg. **18**, 1885, p. 1235; Arch. der Pharmazie Bd. **228**, 1890, p. 313 (Bromstrychnin, Brucin). — E. Braatz, Ueber Strychnin u. Brucin. Diss. Kiel 1891. — P. Kattein, Ueber die Wirk. des Brucins auf den Kreislauf. Diss. Kiel 1891. — Edw. T. Reichert, Med. News **72**, 1893, p. 369 (Brucin tötet bei 8 mg pro kg Tier). — Santesson, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1895, p. 57 (Brucin, mit Lit.). — Dreser, Tagebl. der Braunschweiger Naturforschervers. 1897 (Strychninhydrür). — J. Tafel, Annalen der Chem. Bd. **301**, 1898, p. 285 (Desoxystrychnin, Strychnolin). — Derselbe, ebenda Bd. **304**, 1899, p. 24 (Derivate des Brucins). — W. G. Boorsma, Bull. de l'inst. bot. de Buitenzorg Nr. 14, 1902, p. 3; Chem. Cbl. 1902, II, p. 470 (Strychnicin). — Gordin, Pharm. Ztg. 1902, Nr. 82 (Trennung von Strychnin u. Brucin). — Dowzard, ebenda 1902, Nr. 105 (über dasselbe). — A. Blancher, Bull. des sc. pharmacol. 1903, Nr. 11 (über dasselbe). — Todtenhaupt, Zur Kenntnis des Brucins. Diss. Königsberg 1904. — Reichard, Chem.-Ztg. 1904, Nr. 77 (neue Brucinreaktionen). — Bacovescu & Pictet, Chem. Ber. Jg. **38**, 1905, p. 2787 (Isostrychnin).

2. Als **Leichenstrychnin** hat man zwei verschiedene Substanzen oder Substanzgruppen angesprochen, die beide zu den Ptomainen gehören, und von denen die erste strychninartige Krämpfe verursacht, während die letzte keine Krämpfe hervorruft, aber sich chemisch dem Strychnin ähnlich verhält. Aeby & Schwarzenbach extrahierten schon 1865 aus Leichenteilen Substanzen, welche Tetanus hervorriefen. In einem Giftmordprozess in Verona glaubten die Gerichtschemiker in der ausgegrabenen Leiche Strychnin chemisch nachgewiesen zu haben; physiologisch erwies sich das fragliche Alkaloid zwar giftig, aber nicht

strychninartig wirkend und schmeckte auch nicht bitter. Selmi wies nach, dass es sich um ein Leichengift handelte. Selmi vermochte auch aus einigen anderen normalen Leichen eine Substanz, welche chemisch mit Strychnin Aehnlichkeit hatte, darzustellen. Maas erhielt ein starrkrampferregendes Ptomain aus Muskeln und Hirn im ersten Stadium der Fäulnis; Brugnatelli konnte aus faulendem Mais ein strychninartig wirkendes Gift basischer Natur abscheiden. Auch Amthor fand bei einer gerichtlichen Leichenuntersuchung ein chemisch sich wie Strychnin verhaltendes Leichengift. Mecke vermochte ein solches 1898 sogar in Krystallen darzustellen. Es war ungiftig und kaum bitter. Uebrigens zeigte es chemisch eine dem Strychnin nicht zukommende Reaktion, nämlich Rotfärbung mit konz. Schwefelsäure. In dem Prozess Martiné, wo Schlagdenhauffen & Garnier die chemische Untersuchung zu führen hatten, wurde eine chemisch und physiologisch sich wie Strychnin verhaltende Substanz gefunden; der Verteidiger behauptete aber, es handle sich um ein Leichengift. Mit Recht wurde ihm erwidert, dass, wo alle chemischen und alle physiologischen Eigenschaften zum Strychnin stimmen, ein solcher Einwand unzulässig ist. In der That hatte der Angeklagte seine Schwester durch Strychnin vergiftet und wurde verurteilt. — Von den chemisch genauer untersuchten Leichenalkaloiden mit tetanisierenden Wirkungen ist eine Base $C_8H_{13}N$ zu nennen, welche wohl ein Derivat des S. 1075 besprochenen Collidins bildet und dann als **Hydrocollidin** zu bezeichnen ist. Sie wurde von Gautier & Étard 1881 aus faulem Makrelenfleisch abgeschieden. Sie wirkt stark reduzierend und hat einen anhaltenden Syringengeruch.

Lit. Husemann, Eulenb. Realenc. Bd. **19.** 1898, Artikel Ptomaine. — Oeffinger, Die Ptomaine oder Kadaveralkaloide. Wiesbaden 1885. — Amthor, Pharm. Centralhalle 28, p. 644. — Mecke, Pharm. Ztg. 1898, p. 300. — Allard, l. c. p. 311.

3. **Krampferregende Giftstoffe der Tetanusbazillen** wurden schon S. 637 unter den mikrobischen Stoffwechselprodukten mit erwähnt. Hier muss auf dieselben näher eingegangen werden. Ich folge dabei zunächst der letzten darüber gegebenen Zusammenstellung von Husemann. Die Reinkulturen des Flügge-Nicolaier-Rosenbachschen Bacillus tetani, welcher den Tetanus puerperalis, Tetanus traumaticus, Tetanus rheumaticus (durch Lungeninfektion) und Tetanus neonatorum (durch Nabelinfektion) veranlasst, lieferten Brieger ausser Kadaverin und Putrescin (vergl. S. 1114 bis 1115) nicht weniger als fünf verschiedene alkaloidische Leichengifte, von denen das **Tetanin** $C_{13}H_{30}N_3O_4$ als das hauptsächlich tetanisierende von Brieger angesprochen wurde. Es macht schon in minimalen Mengen bei Mäusen Tetanus. Es wurde mehrfach in menschlichen Leichen nachgewiesen, von denen übereinander geschichtete Stücke der spontanen Fäulnis überlassen worden waren. Ein zweites von den Reinkulturen der Tetanusbazillen produziertes Ptomain von der Formel $C_6H_{13}NO_2$ erwies sich als Amidosäure und ist dem in lange gefaultem Pferdefleisch sich bildenden Mydatoxin isomer, aber ungiftig, während letzteres geringe Giftwirkungen besitzt. Den drei weiteren aus den Reinkulturen der Tetanusbazillen gewonnenen Basen kommen wie der

ersten, nur in geringerem Grade, krampferregende Wirkungen zu. Das erste dieser drei Ptomaine scheint **ein Diamin** zu sein; das zweite, von der Formel $C_5H_{11}N$, hat Brieger als **Tetanotoxin** bezeichnet. Es wurde auch von Kitasato & Weyl in Tetanuskulturen aufgefunden. Es ist eine starke Base, welche wohl charakterisierte Tetanusanfälle hervorruft. Das letzte der fünf Gifte bezeichnet Brieger als **Spasmotoxin.** Soweit folge ich dem Berichte von Husemann. Von den genannten Giften muss nun ein leider auch als **Tetanustoxin** bezeichneter Stoff scharf unterschieden werden, welcher seiner chemischen Formel nach nicht bekannt ist, aber sicher kein Alkaloid, keine Amidosäure und kein Diamid ist. Man hielt ihn zeitweise für ein Toxalbumin; Hayashi bezeichnet ihn noch jetzt als primäre Albumose; jedoch lässt sich nach Brieger & Cohn das ihn begleitende Eiweiss soweit abtrennen, dass er nur noch schwache Violettfärbung mit Kupfersulfat und Natronlauge, aber keine sonstige Eiweissreaktion mehr giebt. Er ist frei von Phosphor und enthält nur Spuren von Schwefel. Ueber seine Struktur ist nichts bekannt. Er bildet das **Tetanusgift schlechthin,** von welchem die Bakteriologen reden und gegen das eine Immunisierung möglich ist, während gegen die vorgenannten Stoffe nach den landläufigen Vorstellungen eine Immunisierung unausführbar ist. Nach übereinstimmenden Versuchen von Madsen und anderen Forschern ist dieses Tetanotoxin aber kein einheitlicher Stoff, sondern muss mindestens in ein **Tetanospasmin** und ein **Tetanolysin** zerlegt werden. Ueber letzteres ist schon S. 732 geredet worden. Gegen das Tetanospasmin sind Pferde, Meerschweinchen, Ziegen, Mäuse besonders empfindlich. Die Resorption des Giftes erfolgt bei intramuskulärer Injektion oder bei Infektion einer Wunde mit Tetanusbazillen nicht durch die Blut- oder Lymphbahn, sondern nach Hans Meyer & Ransom auf der Nervenbahn der motorischen Nerven und zwar in den Achsencylindern. So erklärt es sich, dass beim Meerschweinchen zunächst einseitiger lokaler Tetanus zu stande kommt. Mensch und Pferd zeigen bei subkutaner Infektion dagegen nicht zuerst lokale Symptome, sondern tonische Steifigkeit gewisser Prädilektionsstellen, nämlich der Mensch der Kaumuskeln und das Pferd der Kaumuskeln, der Nickhaut und der Schwanzheber. Allgemeine Reflexsteigerung, die für das Strychnin so charakteristisch ist, kann ganz fehlen. In mit steigenden Dosen des Tetanospasmins und Tetanolysins behandelten Tieren bildet sich im Blutserum reichlich Tetanusantitoxin, und dieses kann benutzt werden, um andere Tiere, namentlich kleine, passiv zu immunisieren. Bei Menschen, welche an Infektion mit Tetanusbazillen leiden, erweist sich seine heilende Kraft meist zu schwach, weil das Gift in den Achsencylindern sitzt, wohin das Gegengift nie gelangen kann. Nicht mit Unrecht hat man daher subdurale Injektionen des Antitoxins vorgeschlagen. Man muss in solchen Fällen ferner gleichzeitig auch noch Chloralhydrat oder Kurarin verwenden. Eine tetanusimmunisierte Mäusemutter überträgt eine recht hohe Immunität auf ihre Jungen, ein tetanusimmunisierter Mäusevater aber natürlich nicht. Die von der Mutter ererbte Immunität geht nach 2 Monaten verloren. Was die uns pharmakologisch besonders angehende Arbeit von Meyer & Ransom anlangt, so sind daraus noch folgende Einzelheiten von Interesse. Als „dolorosen Tetanus" bezeichnen die genannten Autoren heftige und

unerträgliche Schmerzanfälle, die reflektorisch durch die leiseste Berührung oder nur durch Anblasen der betreffenden Hautstellen jedesmal ausgelöst werden. Diese ausschliesslich sensorische Störung kommt nach Toxininjektion ins Blut, subkutan oder in den Nervenstamm überhaupt niemals zur Beobachtung, sondern nur nach der Injektion ins Rückenmark; besonders rein kommt der dolorose Tetanus zur Erscheinung, wenn das Tetanusgift in eine hintere Rückenmarkswurzel injiziert wird, zwischen Ganglion spinale und Rückenmark. Nach Injektion des Tetanusgiftes in den rein sensiblen N. infraorbitalis bekam ein Hund trotz sonst tödlicher Dosis weder „dolorosen“ noch allgemeinen Tetanus; hieraus folgt, dass bei gewöhnlicher Vergiftung das Gift niemals auf dem Wege sensibler, sondern ausschliesslich auf motorischen Bahnen zum Rückenmark gelangt; auch verbreitet es sich nicht in den Lymphbahnen des Nervensystems, sondern im Protoplasma der Neuronen und den Achsencylindern der motorischen Nerven centralwärts. In bemerkenswertem Gegensatz zur Strychninvergiftung veranlasst die Tetanusvergiftung keinen Gefässkrampf, sondern lässt den Blutdruck unverändert. Ferner ist ebenfalls im Gegensatz zur Strychninvergiftung, wenigstens anfangs, lokale Hyperexcitabilität allein und in dem erkrankten Gliede auslösbarer Reflextetanus vorhanden. Bei einfacher Reflexsteigerung durch Strychnin kommt es nie wie beim Tetanusgift zur tonischen Muskelstarre, die ausschliesslich auf Verkürzung der Muskeln beruht, da sie auch nach Durchschneidung der Nerven nicht mehr aufhört. Dauert diese „Starre“ wochen- und monatelang, so atrophieren die verkürzten und bewegungslosen Muskeln vollständig und in den Vorderhornzellen des Rückenmarks finden sich Degenerationserscheinungen. Das Studium der experimentellen Tetanusvergiftung lehrt also, dass das Gift von den marklosen Endigungen der motorischen Nerven, den „Endplatten“, aufgesaugt wird und durch Aufwärtswandern in den Achsencylindern zu den motorischen Rückenmarksganglien gelangt; mit dem Erfolg, dass zunächst lokaler Starrkrampf auftritt; dann wird das überschüssige Gift durch die direkten Verbindungsbahnen der vorderen Kommissur zu den motorischen Apparaten der anderen Seite weiter geführt (Starrkrampf des korrespondierenden Gliedes); erst dann kommt der taktile Apparat des Reflexbogens an die Reihe, was sich in der Steigerung der Reflexe auf Reizung des erkrankten Gliedes äussert; von allen anderen Stellen des Körpers aber werden nur normale Reflexe ausgelöst. Schreitet nach grösseren Dosen die Vergiftung fort, so verbreitet sich sowohl der motorische Tonus als „Starre“ auf fast alle quergestreiften Muskeln und die erst örtliche Vergiftung wird zum allgemeinen „Reflextetanus“. Zupnik hat die Ansicht geltend zu machen gesucht, das Tetanusgift verankere sich in der Muskelsubstanz und bewirke dadurch Muskelstarre. Nach innerlicher Darreichung bleibt, wie Ransom fand, das Tetanusgift unresorbiert und daher wirkungslos. Es erscheint quantitativ im Kot wieder. Bei an Tetanus erkrankten Menschen wird das Gift durch die Niere ausgeschieden. Anregung der Harnsekretion ist daher vielleicht nicht ohne Nutzen. Gehirnsubstanz von Meerschweinchen vermag bei Reagenzglasversuchen zwar Tetanusgift zu binden, aber nach Besredka nicht in entsprechender Weise zu entgiften, während Wassermann, Marx und andere für eine wirkliche Neutralisation des Giftes durch Gehirnsubstanz eintreten und

daher sogar zu therapeutischen Versuchen damit Anlass gegeben haben. Nach Blumenthal besitzen alle Zellen des Körpers die Fähigkeit, Tetanusgift zu binden, und nicht etwa nur die des Nervensystems. Das an beliebige Körperzellen gebundene Gift ist nach Blumenthal aber keineswegs ungiftig; im Gegenteil ist es durch Antitoxin viel schwerer zu entgiften als ungebundenes. Für den Gerichtsarzt ist von Wichtigkeit, dass der Tod durch Tetanusinfektion unter dem Bilde der allgemeinen Erschöpfung oder der Erstickung erfolgt und dass anatomische Veränderungen, abgesehen von der Infektionsstelle, nicht vorhanden zu sein brauchen. An der Infektionsstelle sind die Bazillen zu suchen, während das Gift sich natürlich nicht nur lokal findet.

Lit. L. Brieger, Chem. Ber. Jg. **19**, 1886, p. 3119; Virch. Arch. Bd. **112**, 1888, p. 549; B. kl. W. 1888, Nr. 17; Unters. über Ptomaine Teil **3**, p. 95. — F. Gumprecht, Versuche über die physiol. Wirk. des Tetanusgiftes im Organismus. Jena 1895 (mit Tafel). — Boer, D. m. W. 1896, Nr. 49; Z. f. Hyg. Bd. **21**, 1896 (Fällungsmethode des Tetanustoxins). — Rose, Der Starrkrampf beim Menschen. Stuttgart 1897 (Pitha-Billroth Bd. I, Abt. 2). — Ferd. Blumenthal, Z. f. kl. Med. Bd. **30**, 1896, p. 27. — F. Ransom, D. m. W. 1898, Nr. 8, p. 117. — F. Focke, Vj. f. ger. M. Bd. **17**, 1899, Suppl. (Tod durch Tetanus in gerichtsärztlicher Beziehung). — H. Meyer, Tetanusstudien, in Jafféfestschrift (Braunschweig 1901) p. 295. — Fritz Bleichröder, Ein Fall von Tetanus traumaticus, mit Injektionen von Hirnemulsion behandelt. Diss. Kiel 1900. — E. Stadelmann, D. Aerztezeitung 1900, H. 1 (Ther.). — Guido von Török, Prager Z. f. Heilk. Bd. **21**, 1900, H. 3 u. 6, p. 97 (Ther.). — Alfr. Lippe, Drei Fälle von Tetanus. Diss. Kiel 1901 (Ther.). — H. Hayashi, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1901, p. 9. — v. Morax & A. Marie, Ann. de l'Inst. Pasteur 1902, p. 818 u. 1903, p. 335 (Weg der Resorption). — Zupnik, W. kl. W. 1902, Nr. 4 (Angriffspunkt des Tetanusgiftes). — L. Aschoff, Ehrlichs Seitenkettentheorie u. ihre Anwendung auf die künstl. Immunisierungsprozesse. Jena 1902 (mit erschöpfender Lit.). — Deutsch & Feistmantel, Die Impfstoffe u. Sera (Leipzig 1903) p. 200. — Besredka, Ann. de l'Inst. Pasteur 1903, p. 138. — v. Behring, D. m. W. 1903, Nr. 35 (die Bindung des Tetanustoxins aus Antitoxin geschieht durch den Konduktor). — H. Meyer & F. Ransom, Arch. exp. P. Bd. **49**, 1903, p. 369. — P. Römer, Die Ehrlichsche Seitenkettentheorie etc. Wien 1904 (mit erschöpfender Lit.). — Blumenthal, Arch. An. u. Phys. 1904, H. 1—2. — W. J. Symes, Lancet 1904, 17 sept. (Kurare als Antidot). — P. Wagner, Schm. Jb. Bd. **279**, 1903, p. 194 u. Bd. **284**, 1904, p. 79 (Kompilation über Tetanus). — Hans Sachs, B. kl. W. 1904, Nr. 16 (Konstitution des Tetanolysins). — Tiberti, Bakt. Cbl. Bd. **38**, 1905, H. 6 (subkutan eingespritztes Toxin geht grösstenteils in die Lymphwege).

4. Die **Giftstoffe der Eklampsie** der Schwangeren und Gebärenden, welche die heftigsten Krampfanfälle des ganzen Körpers veranlassen, sind chemisch noch unbekannt. Nur soviel ist in den letzten Jahren allseitig zugegeben worden, dass es sich bei dieser Krankheit wirklich um eine Intoxikation handelt. Nach Fehling ist die Giftquelle der Fötus. Nach Zweifel ist die Mutter die Giftquelle und eins der Gifte ist Fleischmilchsäure, denn er fand in 82 Fällen von Eklampsie Paralactacidurie. Auch im Aderlassblute konnte er diese Säure nachweisen. Dass sie an sich keine eklamptischen Krämpfe, sondern wie alle Säuren nur ein dem diabetischen ähnliches Koma macht, steht jedoch fest. Eine dritte Ansicht ist die, dass das fragliche Gift weder vom Kind noch von der Mutter, sondern von der Scheidewand zwischen beiden gebildet wird, d. h. vom Syncytium. Das Auftreten oder wenigstens das Wirksamwerden des Giftes hängt nach Dienst mit davon ab, dass die Ausscheidungsorgane des Giftes insuffizient sind, d. h. wenn die Nierenepithelien krank sind oder zum Teil

fehlen, oder wenn der Herzmuskel nicht ausreicht, genügenden Blutdruck zu erzeugen. Nach Liepmann findet sich das Gift primär in der Placenta in der Nähe des Chorionepithels, habe aber ausgesprochene Affinität 1) zum Gehirn, dessen Zellen es lähme, 2) zur Niere, deren Parenchym es schädige, 3) zur Leber, deren Zellen es nekrotisiere. Besonders häufig werden jugendliche Erstgebärende befallen. Die Therapie verlangt Schwitzen, Aderlass, Organismuswaschung, rasche Beendigung der Geburt und falls dies nicht möglich ist, starke Narkotika. Zweifel verwirft die Narkotika, empfiehlt aber warm den Aderlass und die alkalische Kochsalzinfusion (mit 0,5% Natrium bicarb.) sowie Sauerstoffatmungen. Bei noch nicht begonnener Geburt ist dem klassischen Kaiserschnitt nach Büttner der vaginale nach Dührssen vorzuziehen. Mit diesem treten die ebenfalls von Dührssen angegebenen Incisionen, die Metreuryse und das Verfahren von Bossi in Konkurrenz. Bei der Sektion findet man nach Schmorl irgend welche Nierenveränderungen, nicht selten auch inselförmige Nekrosen und parenchymatöse Degenerationen der Leber, Nekrosen und Blutungen im Herzfleisch, multiple Erweichungen und Blutungen im Gehirn, endlich auch multiple Thrombenbildung in den inneren Organen. In den nekrotischen Herden können sich Bazillen finden, wie z. B. Proteus. Der von Gerdes beschriebene Eklampsiebacillus war ohne Zweifel ein Proteus (vergl. S. 640).

Lit. Doléris, Nouv. Arch. d'obstet. 1886, p. 182. — Blanc, Arch. de tocologie **16**, 1889, p. 182 u. **17**, 1890, p. 747. — E. Gerdes, Gynäk. Cbl. 1892, Nr. 20; M. m. W. 1892, Nr. 22; D. m. W. 1892, Sep.-Abdr. — R. Kaltenbach, Gynäk. Cbl. 1892, Nr. 20. — A. Favre, Virch. Arch. Bd. **129**, 1892, p. 33 (Eklampsie ist Ptomainämie). — Prutz, Ueber das anatomische Verhalten der Leber bei der puerperalen Eklampsie. Diss. Königsberg 1892. — Olshausen, Ueber Eklampsie. Samml. kl. Vorträge. N. F. Nr. 39, 1892 (Bericht über 200 Fälle aus der eigenen Praxis). — Verhandl. der deutsch. Ges. f. Gynäkol. Jg. 1901. — A. Hartz, M. m. W. 1901, Nr. 22, p. 895. — K. Hensel, 40 Fälle von Eklampsie. Diss. Kiel 1901. — G. Schmorl, Arch. f. Gynäkol. Bd. **65**, 1902, H. 2. — L. Blumreich & L. Zuntz, ebenda Bd. **65**, 1902 u. Bd. **66**, 1902, p. 221. — W. Albert, ebenda Bd. **66**, 1902, p. 483. — Herm. Müller, ebenda Bd. **66**, 1902, p. 234. — P. Zweifel, ebenda Bd. **72**, 1904, p. 1. — Emil Pollak, Kritisch-experim. Studien zur Klinik der puerperalen Eklampsie. Wien 1904 (mit umfangreichem Lit.-Verzeichnis). — Zweifel, M. m. W. 1905, Nr. 27, p. 1308; 1906, Nr. 7—8. — Gg. Lockemann, ebenda (Nachw. der Fleischmilchsäure in Blut, Urin und Cerebrospinalflüssigkeit). — A. Wabhardt, Z. f. Geb. u. Gyn. Bd. **54**, 1905, H. 2. — Liepmann, M. m. W. 1905, Nr. 27, p. 1309 u. Nr. 51, p. 2484. — Büttner, Ueber das Wesen und die Behandlung der Eklampsie. Berliner Klinik H. 208. Berlin 1905. — Arthur Dienst, Neuere Untersuchungen über das Wesen der Eklampsie und Gesichtspunkte über die Behandlung der Krankheit. Samml. klin. Vortr. Neue Folge Nr. 343. Leipzig 1906.

5. Die **Giftstoffe der Tetanie** müssen hier ebenfalls kurz erwähnt werden. Wir verstehen unter Tetanie eine vorzugsweise dem jugendlichen Alter eigentümliche spastische Neurose, charakterisiert durch anfallsweise auftretende, das Bewusstsein nicht störende bilaterale tonische Krämpfe in bestimmten Muskelgruppen der Gliedmassen und durch hochgradige Uebererregbarkeit der peripheren motorischen Nerven gegenüber elektrischen und mechanischen Reizen. Man thut gut, ätiologisch verschiedene Arten der Tetanie zu unterscheiden. Uns interessieren hier die folgenden Formen.

a) Die Tetania strumipriva seu arteficialis, mit Unrecht

auch als Pseudotetanie bezeichnet, wird nicht, wie man bis vor kurzem glaubte, durch Totalexstirpation des Kropfes resp. der normalen Schilddrüse bei Menschen und Tieren (Katzen, Hunden) hervorgerufen, sondern durch Entfernung der bei der sogen. Totalexstirpation allerdings meist bewusst oder unbewusst mit entfernten Epithelkörper (Glandulae parathyreoideae). Sie wurden 1880 von Sandström und unabhängig davon 1891 von E. Gley (Gleysche Drüsen) beschrieben. In Billroths Klinik trat Tetanie in 23% aller Fälle von Kropfoperation auf und zwar manchmal sofort nach dem Erwachen aus der Narkose, manchmal aber auch erst nach 2—10 Tagen. Sie verläuft anfallsweise. Die Anfälle beginnen nach Eiselsberg beim Menschen mit Wadenkrämpfen und häufig mit dem Gefühl der Starre im Gesicht, wobei jedoch die Sprache nicht behindert ist. Bei den Anfällen geringer oder mässiger Intensität sind die tonischen Krämpfe hauptsächlich auf die oberen Extremitäten beschränkt, seltener gleichzeitig auch auf die unteren ausgedehnt. Nebenbei stellen sich im Gesicht und den befallenen Extremitäten lebhafte ziehende Schmerzen sowie profuse Schweisse ein; der Puls wird meist beschleunigt. Diese Anfälle dauern 2—15 Minuten und treten mehrmals am Tage oder auch alle 1—2 Tage nur einmal auf. Schwere Anfälle beginnen gerade so wie die eben beschriebenen, nehmen aber dann an Anzahl und Dauer rasch zu. Der tetanische Zustand betrifft die Muskeln des Gesichts, der Hände, Füsse, des Bauches, die Rumpf- und Rückenmuskeln. Der Tetanus des Zwerchfells veranlasst Dyspnöe, Spannung der Halsmuskeln, Cyanose. Auch Schluckbeschwerden kommen vor. Schliesslich kann es zur Bewusstlosigkeit kommen und diese dauert bald länger, bald kürzer. Während dieser Zeit lässt der Spasmus der Muskulatur nach und kehrt erst beim Erwachen wieder. Auf der Höhe des Anfalles erfolgt niemals der Tod, sondern meist erst einige Stunden, selbst Tage danach. Der Sektionsbefund ergiebt keine anatomischen Veränderungen der Muskeln, wohl aber die chemische Untersuchung des Harns und der Organe. So konnte z. B. E. Gley bei Tieren nach der Entfernung der Schilddrüse (und Nebenschilddrüse) im Harn eine Substanz nachweisen, infolge deren die Einspritzung solchen Harnes bei Kaninchen Zuckungen auftreten, welche in den Masseteren beginnen, sich dann über den ganzen Körper ausbreiten und das Tier töten. Wenn ich S. 197 besprochen habe, dass nach Ausfall der Schilddrüse entweder Tetanie oder Myxödem auftreten und zwar bei plötzlichem Wegfall gewöhnlich Tetanie, bei allmählichem Myxödem, so muss ich dies unseren inzwischen richtiger gewordenen Vorstellungen entsprechend zurücknehmen. Bis vor kurzem hat man die scheinbar auf Atrophie der Schilddrüse beruhende Form der Tetania chronica gewöhnlich als Myxoedema atrophicum bezeichnet. Sie sollte der eben besprochenen akuten in den Symptomen ähneln, nur mit dem Unterschied, dass sich das Krankheitsbild viel langsamer entwickelt und langsamer zum Tode führt. So sollte es kommen, dass sich eine Reihe sekundärer Störungen entwickeln können, wie Schleimhautkatarrhe mit reichlichem Sekret, Hypertrophie des linken Ventrikels, Blässe der Haut, Oedeme, seröse Ergüsse, Hydrämie, Nephritis, Hepatitis. Die chemische Untersuchung der Leichen sollte Vermehrung resp. Anhäufung von Mucin in den Geweben der verschiedensten Organe ergeben haben. Die Krankheit könne zum Kretinismus führen. Alle diese Angaben be-

dürfen jetzt der Nachprüfung und Korrektur. An der Thatsache, dass die operative Form Tetanie lediglich vom Ausfall der Funktion der Epithelkörper abhängt, kann nach Ohnstens, Pineles, Chvostek und anderen nicht mehr gezweifelt werden.

b) Die epidemische Form der Tetanie ist eine seit langer Zeit bekannte Frühjahrsinfektionskrankheit, welche Erwachsene und Kinder befallen kann und bei der von einem uns unbekannten Mikroorganismus ein krampfartig wirkendes pharmakologisches Agens erzeugt wird, welches nach v. Jaksch alkaloidartiger Natur sein kann.

c) Von anderen Formen der Tetanie ist z. B. die Arbeitertetanie zu nennen, welche Schuster, Schneider und andere Berufe befällt, die durch ihre Kopfhaltung die Epithelkörper schädigen sollen. Eine am Ende der Schwangerschaft bei manchen Frauen auftretende offenbar toxische Tetanie ist noch recht unklar. Sie verläuft chronisch. Ebenso unklar ist eine bei Magendilatation mit Hyperchlorhydrie, also bei der sogen. Reichmannschen Krankheit auftretende Form. Man erklärt sie gewöhnlich durch eine Autintoxikation. Auch bei Magenerweiterung infolge von Pylorusstenose ist Tetanie nicht selten beobachtet worden. Ich verweise auf die wichtigen chemischen Angaben bei Gumprecht. Endlich können auch Darmkrankheiten wie langwierige Diarrhöen und Helminthiasis ohne Diarrhöen dazu führen. Bei der Magenerweiterung mit andauerndem Erbrechen und bei chronischen Diarrhöen kommt das Moment der Wasserverarmung des Körpers mit in Betracht. Während die Skelettmuskulatur eine sehr beträchtliche Zunahme ihres Wassergehaltes ohne Schaden, ja ohne sichtbare Einbusse ihrer Leistungsfähigkeit erträgt, reagiert sie auf Wasserverarmung, wie zuerst die Versuche Langendorffs mit Glycerineinspritzung gezeigt haben, wie sich aber auch durch Verg. mit Pilokarpin und Muskarin darthun lässt, und wie man an Cholerakranken noch nach dem Tode sehen kann, mit sehr lang hingezogenen Kontraktionen auf relativ geringfügige Reize hin. Bei der Magenerweiterung kann natürlich gleichzeitig auch noch ein im stagnierenden Mageninhalt sich bildendes Toxin mit in Frage kommen. Gumprecht konnte ein solches im Mageninhalt allerdings nicht mit Sicherheit nachweisen.

Lit. Kussmaul, B. kl. W. 1872, Nr. 37. — Bauer, ebenda Nr. 44. — Riegel, Arch. f. kl. M. **12**, 1873, H. 5. — Erb, Arch. f. Psych. Bd. **4**, 1873, p. 271. — Schultze, B. kl. W. 1874, Nr. 8. — Bouchut, Gaz. des hôp. 1875, p. 458. — Quincke, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte 1875, p. 431. — Chvostek, W. m. Presse 1876, p. 1201; 1878, Nr. 26. — Schultze, D. m. W. 1882, Nr. 20 bis 21. — Schiff, Arch. exp. P. Bd. **18**, 1884, p. 25 (Schilddrüsenexstirpation). — C. Kaufmann, ebenda p. 260. — Oppler, Arch. f. kl. M. Bd. **40**, 1887, p. 232. — L. v. Frankl-Hochwart, ebenda Bd. **43**, 1888, p. 21. — Stadthagen, Z. f. kl. M. Bd. **15**, 1888, p. 383 (Harngift). — Hans Schwartz, Experimentelles zur Frage der Folgen der Schilddrüsenexstirpation beim Hunde etc. Diss. Dorpat 1888. — R. v. Jaksch, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **17**, Festschr. April 1890 (Tetanie). — Bircher, Das Myxödem und die kretinische Degeneration. Samml. klin. Vortr. Nr. 357, 1890. — Eiselsberg, Ueber Tetanie im Anschluss an Kropfoperationen. Wien 1890. — Schlesinger, Zum heutigen Standpunkt der Tetaniefrage. Wiener Medizinalztg. 1890, Sep.-Abdr. aus Nr. 30 ff. — Escherich, Wiener kl. W. 1890, Nr. 40 (idiopathische Tetanie). — F. Chvostek, ibid. Nr. 43 (Verhalten der Nerven bei Tetanie). — Harry Cohn, Ueber die Ursache des bei Kropfoperationen oder in unmittelbarer Folge derselben eintretenden Todes. Diss. Berlin 1890. — Glucinski, Przeglad lekarski 1880, Nr. 52. — A. Obalinski, Przeglad lekarski 1890,

Nr. 1—2. — Laulanié & Alonzo, siehe Kl. Cbl. 1891, p. 997 (schwere anat. Veränderung der Niere u. Leber nach Exstirpation der Thyreoidea). — L. v. Frankl-Hochwart, Die Tetanie. Berlin 1891. — A. Kossel, D. m. W. 1891, Nr. 48 (es giebt zwei Sorten von Schleimstoffen, Mucine oder Glykoproteine und Nukleine oder Phosphorproteide). — O. Hammersten, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **15**, 1891, p. 202 (über Mucoidsubstanzen und die Reindarstellung der Mucinalbumose). — A. v. Eiselsberg, W. kl. W. 1892, Nr. 5. — E. Gley, Arch. de physiol. norm. et pathol. [5] T. **4**, 1892, jan., avril. — Ed. White, Pharm. Journ. and Trans. vol. **23**, 1892, p. 321. — V. Horsley, Brit. med. Journ. 1892, p. 1622. — Hofmeister, Fortschr. d. Med. **10**, 1892, Nr. 3—4 (H. fand bei Kaninchen nach der Schilddrüsenexstirpation Veränderungen der Niere, der Knochen, der Ovarien etc. — H. Schlesinger, Neurol. Cbl. 1892, Nr. 2. — Vautier, Tétanie de l'estomache. Thèse de Paris 1892. — Bouveret & Devic, Schm. Jb. Bd. **238**, 1893, p. 37 (Tetanie bei Reichmannscher Krankheit). — v. Frankl-Hochwart, Tetanie in Nothnagels Spez. Path. u. Ther. Bd. **11**, 1897 (mit vollständiger Lit.). — Berlizheimer, B. kl. W. 1897. — Sievers, Kuckein, ebenda 1898. — Gumprecht, Inn. Cbl. 1897, p. 569 (mit Lit.). — Jürgensen, D. Arch. f. kl. M. 1898. — Ast, ebenda 1899. — Strauss & Meyer, Virch. Arch. Bd. **144**, 1896. — Albu, Die Tetanie Magenkranker. Samml. kl. Vortr. Nr. 254, 1899. — H. Uri, D. m. W. 1900. — Eulenburg, in Eulenb. Realenc. Bd. **24**, 1900, p. 206. — Ohnstens, Virch. Jbt. 1902, II, p. 122 u. 446. — Peters, Tetanie u. Starbildung. Bonn 1898; Kl. Monbl. f. Augenhk. Jg. **39**, 1901, p. 352 u. Jg. **42**, 1904; Z. f. Augenhk. Bd. **5**, 1901, p. 99; Graefes Arch. Bd. **39** u. **40** (toxische Veränderungen der Ciliarepithelien bedingen den Tetanusstar). — Pineles, Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. **113**, Abt. 3, 1904, p. 227; Mitt. aus den Grenzgeb. Bd. **14**, 1905, p. 120; D. Arch. f. kl. M. Bd. **85**, 1906, p. 491. — Chvostek, W. kl. W. 1905, Nr. 38. — G. Marinesco, Sem. méd. 1905, Nr. 25.

6. Der **Giftstoff der Hundswut**, das **Lyssatoxin**, welches wohl mikrobischen Ursprungs ist, findet sich bei von tollen Hunden gebissenen Tieren und Menschen nach einer sehr langen Inkubationszeit in Hirn, Rückenmark, Speichel, Thränen, Pankreassaft, Milch etc. und ist gegen Hitze, Kälte und Fäulnis sehr widerstandsfähig. Derselbe veranlasst ein 1—3 Tage dauerndes hydrophobisches Stadium mit schweren Schlundkrämpfen, Spasmen der Atemmuskulatur, des Rumpfes und der Extremitäten, verbunden mit Angstzuständen, Delirien und Beklemmung. Jeder Schluckversuch ruft solche Anfälle hervor. Nachdem noch heftige Wutanfälle aufgetreten sind, kommt es zu Lähmungen und Kollaps. Nach Golgi findet man bei der Sektion schwere Veränderungen des Nervensystems, über die ich auf das Original verweise. Als Therapie kommt neben der Pasteurschen Impfung das Kurarin in Betracht.

Lit. Golgi, B. kl. W. 1894, Nr. 14 (drei Stadien der anatom. Veränderungen im Nervensystem). — Wehmer, Eulenb. Realenc. Bd. **11**, 1896, p. 5 (mit Lit.). — Negri, Z. f. Hyg. u. Infkrh. Bd. **43**, p. 507.

36. Cytisin.

Chemisches. Das Cytisin $C_{11}H_{14}N_2O$, welches ohne genügende Gründe von van de Moer für Apopilokarpin erklärt wird, krystallisiert in grossen rhombisch hemiedrischen Krystallen. Es kann durch Destillation im Vakuum gereinigt werden. In Wasser, Alkohol, Chloroform und Isobutylalkohol ist es leicht löslich, weniger in Aether und Benzol. Seine Lösungen drehen links. Es ist eine zweisäurige starke Base und bildet daher zwei Reihen von Salzen. Bei Destillation über Zinkstaub liefert es Pyrrol und Pyridinbasen. Von den Salzen ist zu pharmakologischen Zwecken meist das Cytisinum nitricum benutzt worden.

Botanisches. Die Base wurde 1865 von Husemann & Marmé in den Samen des Goldregens, Laburnum vulgare, früher auch Cytisus Laburnum genannt, entdeckt. Es findet sich aber auch in Wurzelrinde, Stammrinde, Blättern und Blüten (siehe Fig. 136) derselben Pflanze. Husemann & Marmé fanden es dann weiter auch in Cytisus alpinus, C. supinus, C. elongatus, C. Weldeni, C. sessilifolius, C. hirsutus. Cornevin fand es besonders reichlich in Laburnum vulg., in C. alpinus, C. purpureus, C. Weldeni, C. biflorus, C. Alschingeri und C. elongatus. Ich selbst fand

Fig. 136.

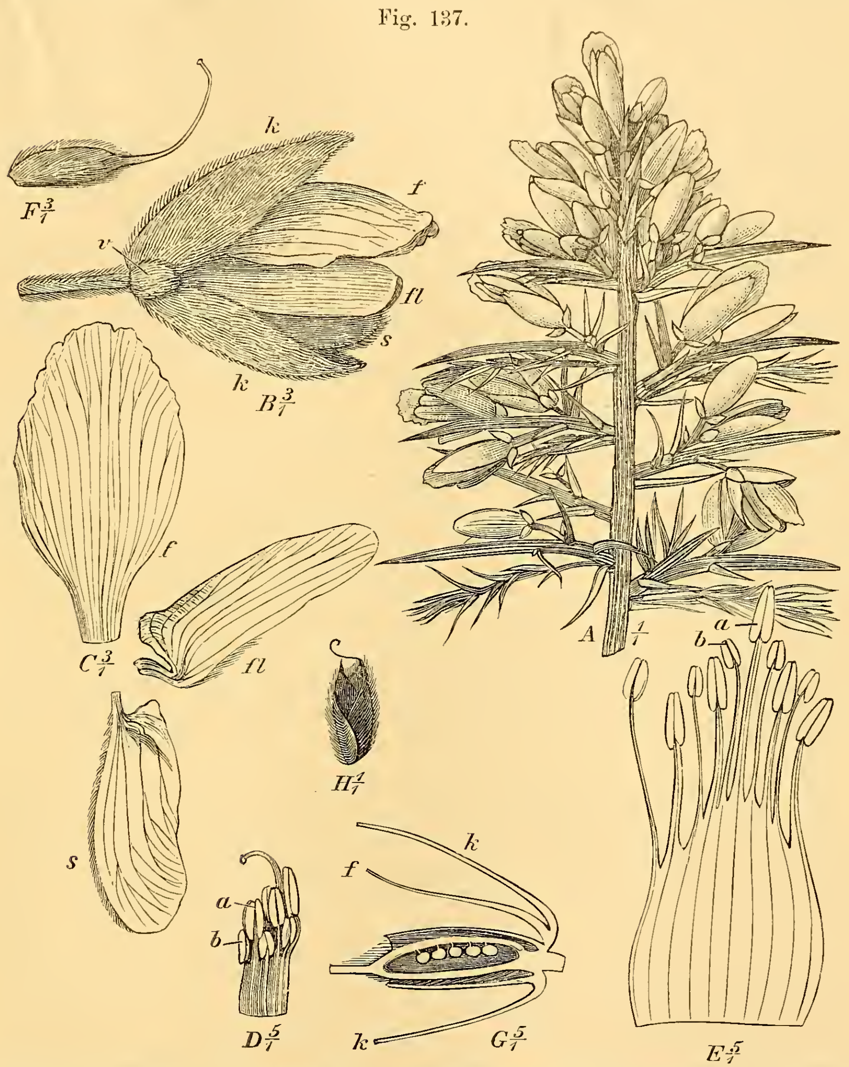


Goldregenzweig mit Blüte.

es mit meinem Schüler Radziwillowicz auch noch in C. Adami, C. ratisbonensis und in C. polytrichus. Weiter findet es sich in gewissen Monaten im Gaspeldorn oder Stechginster, Ulex europaeus L. Beistehende von Reess entlehnte Abbildung (Fig. 137) zeigt in A einen blühenden stacheligen Zweig, in B die Blüte (v Vorblatt, k Kelch, f Fahne, fl Flügel, s Kiel), in C die Blumenblätter auseinandergelegt, in D die Staubblätter aus der Knospe, in E dieselben aus der Blüte nach vorheriger Oeffnung und Ausbreitung der Röhre (a die dem Kelch, b die den Blumenblättern gegenüberstehenden Staubblätter), in F den Stempel, in G einen Längsschnitt durch den Frucht-

knoten, in H die Frucht. Auch in Ulex hibernicus, U. Jussieui und U. parviflorus wurde das Alkaloid gefunden. Ebenso ist es in Genista racemosa, G. ramosissima und G. spicata sowie in Sophora tomentosa, S. speciosa und S. secundiflora, Baptisia

Fig. 137.



Blühender Zweig und einzelne Teile desselben von Ulex europaeus. Die Bruchzahlen bedeuten die Vergrösserung.

tinctoria, in Euchresta Horsfieldii und in den Samen von Anagyris foetida (hier neben Anagyrin) gefunden worden. Sämtliche Pflanzen gehören zur Familie der Leguminosen. Die Namen Ulexin, Sophorin, Baptitoxin sind veraltete Synonyma für Cytisin.

Aet. u. Stat. Wie ich durch Radziwillowicz habe zusammenstellen lassen, lagen bis 1887 bereits Berichte über 131 Fälle von Verg.

durch Goldregen vor. Diese bezogen sich auf Blüten, Schoten, Samen, Rinde, Zweige und Wurzel dieser bei uns so beliebten Zierpflanze. Die Blüten waren mehrmals als Zusatz zu Speisen statt Robinienblüten verwendet worden. Die übrigen Teile waren meist aus Unverstand gegessen worden. Seit jener Zeit sind mir aus Zeitungsnotizen etwa noch 10 Fälle bekannt geworden. So beschrieb z. B. Saake in Schöningen 1895 drei von ihm beobachtete Fälle, von denen einer tödlich verlief. Die letzten Fälle ereigneten sich in Braunschweig 1903 und betrafen zwei 6jährige Kinder, welche die Samen gegessen hatten und von denen das eine, ein Mädchen, an der Vergiftung starb, während der Knabe durch Kunsthilfe gerettet werden konnte. Von den vier bei Radziwillowicz angeführten Todesfällen können nur zwei mit Sicherheit auf unser Gift bezogen werden. Einem älteren Berichte zufolge soll in Dalmatien die Milch von Ziegen, welche den dort einheimischen Cytisus Weldeni abgeweidet hatten, mehrfach bei Menschen leichte Vergiftung veranlasst haben. Ziegen sind eben relativ unempfindlich gegen Cytisin, während die Veterinärliteratur berichtet, dass Pferde, Rinder und Schweine nach Goldregengenuss erkrankten, ja starben. Da Cytisinum nitricum jetzt auch gelegentlich therapeutisch verwendet wird, so könnte auch durch dieses bei Nichtbeachtung der bei Radziwillowicz angegebenen Maximaldose von 0,01 g gelegentlich eine Intoxikation vorkommen. Ulex europaeus wird bei uns in Deutschland in einzelnen Provinzen als Viehfutter gebaut. So berichtet v. Riepenhausen, dass er jährlich allein auf seinem Gute 20000 Zentner „duftiges Ulexkraut" erntet, welches seinen Kühen, Schafen und Pferden vortrefflich schmecke. Trotzdem hat dieses Futter gelegentlich zu Erkrankung der Tiere geführt. Die Seltenheit der Vergiftung erklärt sich dadurch, dass die Tiere diese Futterpflanze nicht mehr fressen wollen, wenn sie bitter, d. h. alkaloidhaltig wird. Da das Alkaloid in die Milch übergeht, könnten mit Ulex gefütterte Ziegen auch zu Vergiftungen von Kindern Anlass geben.

Wirk. Cytisin ähnelt in seiner Wirk. dem Strychnin, nur dass ausserdem bei Goldregengenuss noch eine lokale reizende auf die Magendarmschleimhaut hinzukommt, die bis zu blutiger Entzündung sich steigern kann. Wie Strychnin ist Cytisin für Schnecken wirkungslos, während es auf alle Wirbeltiere wirkt. Wie Strychnin ist es für Katzen und Hunde, die erwachsen sehr empfindlich sind, in den ersten Lebenstagen nach Radziwillowicz viel weniger giftig. Wie Strychnin so wirkt auch Cytisin reizend auf das vasomotorische Centrum und Atemcentrum; der Tod erfolgt wie beim Strychnin durch Lähmung dieser beiden Centra; künstliche Atmung hebt den Eintritt des Todes jedoch auf. Im Gegensatz zum Strychnin wird auch das Brechcentrum mit gereizt. Wie Strychnin bewirkt auch Cytisin heftige Reizung der motorischen Centralapparate des Rückenmarkes und Gehirns. Die Reizungserscheinungen werden aber nur bei einzelnen Tierarten, wie z. B. bei Tauben, tetanusartig. Noch leichter als beim Strychnin machen übermaximale Dosen kurareartige Lähmung der peripheren Enden der motorischen Nerven.

Sympt. Beim Menschen beginnt die Verg. mit Nausea und Erbrechen. Dadurch wird die giftige Droge wieder entleert und der

Mensch meist vor dem letalen Ausgang geschützt. Bei brechfähigen Tieren tritt das Erbrechen sehr rasch und stark auch nach Einspritzung des Giftes unter die Haut ein. Es ist bei Menschen und Tieren von Speichelfluss, Leibschmerzen, die zum Teil wochenlang anhielten, und oft von Durchfall begleitet. Dann kommt es unter Ansteigen des Blutdruckes zu Aufgeregtheit, Pulsverlangsamung, Pupillenerweiterung (centraler Natur) und Krämpfen. Pferde, welche besonders empfindlich gegen das Gift sind, bekommen als initiale Symptome Gähnen, Schweissausbruch, Schwindel; dann folgen Konvulsionen und Betäubung. Bei Rindern, welche Goldregen gefressen hatten, kam es zu Speichelfluss, Brechanstrengungen, Parese der Glieder (besonders der vorderen), Schläfrigkeit, Mydriasis, Tympanitis, Zuckungen, Schlingbeschwerden und Schlinglähmung. Erst nach 4 Tagen erfolgte Genesung. Bei manchen Menschen entwickelt sich eine ausgesprochene Magendarmentzündung mit choleriformen Erscheinungen, die nach dem Ueberstehen der Krampferscheinungen fortdauerte. Die Harnsekretion kann im Stadium der Blutdrucksteigerung fast ganz aufgehoben sein. Fieber kann vorhanden sein.

Dos. let. Bei subkutaner Einspritzung sterben Katzen schon an Dosen, welche 2 mg des freien Alkaloides pro kg Tier entsprechen, und Hunde bei 3 mg. Für Pferde dürfte sie nicht viel grösser sein, da innerlich, wo die Empfindlichkeit doch viel geringer ist, 0,5 g Samen (entsprechend 5 mg Alkaloid) pro kg Pferd bereits tödlich wirken. Für weisse Ratten fanden wir subkutan erst 25 mg und für Ziegen sogar erst 73 mg pro kg Körpergewicht tödlich. — Ein Teil des Giftes verlässt den Organismus unverändert durch den Harn und Speichel.

Sekt. Reizungserscheinungen der Magendarmschleimhaut bis zu hämorrhagischer Entzündung können bei Menschen und Tieren auftreten. In dem Falle von Saake war das Epithel des unteren Kolons und Rektums desquamiert. Bei länger dauernder Vergiftung soll Muskeldegeneration in den paretischen Gliedern eintreten können.

Ther. Falls nicht spontan alles Genossene entleert worden ist, entleere man künstlich den Magendarmkanal und gebe dann Opium und warme Kompressen auf den Leib. Falls Krämpfe bestehen, ist Chloralhydrat angezeigt. Bei stockender Atmung ist künstlich unter Sauerstoffzufuhr zu respirieren. Die Ausscheidung durch den Harn ist durch reichliches Trinken, eventuell durch Organismuswaschung anzuregen.

Nachw. Der alkoholische saure Auszug der zu prüfenden Drogen, Magenkontenta oder Organe wird eingeengt, von Fett befreit und alkalisch mit Chloroform (Partheil) oder Isobutylalkohol (Kobert) ausgeschüttelt. Der Verdunstungsrückstand dieser Ausschüttelungsmittel liefert beim Uebergiessen mit dinitrothiophenhaltigem Nitrobenzol eine rotviolette Färbung (Rauwerda). Uebergiesst man die freie Base oder eins ihrer Salze mit Eisenchloridlösung, so entsteht eine Blutrotfärbung. Beim Verdünnen der blutroten Mischung mit Wasser oder beim Ansäuern verschwindet die Färbung. Bei Zusatz eines Tropfens Wasserstoffsuperoxyd zu der blutroten Lösung verschwindet zwar die Färbung auch; erwärmt man aber jetzt auf dem Wasserbade, so tritt nach van der Moer eine Blaufärbung ein.

Lit. Chemisches. Z. f. Chemie 1865, p. 1; Chem. Ber. Jg. **23**, p. 3201; Jg. **24**, p. 253, 634, 674; Jg. **34**, p. 605; Jg. **37**, p. 16; Jg. **39**, p. 814; Archiv der Pharmazie Bd. **229**, p. 10; Bd. **230**, p. 448; Bd. **232**, p. 161; Bd. **233**, p. 294

u. 441; Bd. **234**, p. 685; Bd. **235**, p. 374; Bd. **238**, p. 486. — Cornevin, Compt. rend. **112**, 1886, p. 777. — Derselbe, Des plantes vénéneuses. Paris 1887, p. 284. — van der Moer, Ber. d. pharm. Ges. Jg. **5**, 1895, p. 257 (Umwandlung in Pilokarpin). — P. Guérin, Bull. Soc. bot. France 1895, p. 428 (mikrosk. Nachw. in der Droge). — v. Gulik, Pharm. Weekbl. 1901, Nr. 15 (über dasselbe). — Rauwerda, Chem. Zbl. 1900, II, p. 268 (Reaktionen).

Marmé, Göttinger gelehrte Nachrichten 1871, Nr. 24 u. 1887, Nr. 7. — Prevost & Binet, Revue méd. de la Suisse romande 1887 u. 1888. — Raphael Radziwillowicz, Dorp. Arb. **2**, 1888, p. 56 (mit erschöpfender Lit.). — R. Kobert, D. m. W. 1890, p. 406. — K. v. Riepenhausen-Crangen, Der Stechginster und seine wirtschaftliche Bedeutung als Futterpflanze für den Sandboden. Leipzig 1889 und Unsere Zeit 1889, Nr. 3, p. 277. — G. H. St. Johnston, Brit. med. Journ. 1891, 26 sept. (6 Verg.). — Saake, D. m. W. 1895, Nr. 23. — Brett, The Veterinarian 1889 (Verg. von Rindern). — Byrne, Veterin. Journ. 1895 (Verg. von Schweinen). — Eug. Fröhner, Lehrb. p. 199 (Verg. von Pferden).

Anhang. Ich lasse noch eine Reihe krampferregender Pflanzengifte folgen, die zum Teil noch nicht so genau untersucht sind, um sie sicher gruppieren zu können.

1. Während die oben genannten drei Arten von Sophora Cytisin enthalten, fand Nagai in Sophora angustifolia ein **Alkaloid $C_{15}H_{24}N_2O$.** Ishizaka stellte fest, dass es bei Warm- und Kaltblütern Zuckungen und Krämpfe veranlasst und den Blutdruck steigert. Die letale Dose beträgt bei subkutaner Einspritzung für Kaninchen und Hunde 300 mg pro kg Körpergewicht. Es ist also 100mal ungiftiger als Cytisin.

Lit. Ishizaka, D. m. W. 1904, p. 1599.

2. In den Früchten von Echinops Ritro L. (Compositae), die in Ostrussland und Sibirien als Diaphoreticum und Diureticum verwendet wird, fand Greshoff 0,5 % eines Alkaloides **Echinopsin** $C_{11}H_9NO$. In etwa gleichen Mengen ist es auch in E. bannaticus, E. exaltatus, E. globifer, E. niveus, E. paniculatus, E. sphaerocephalus, E. syriacus und E. viscosus enthalten, während E. elongatus 0,84 % und E. humilis sogar 1,2 % Ausbeute lieferten. In Chloroform ist es leicht löslich. Die wässerigen Lösungen der Salze schmecken bitter. Neben Echinopsin enthalten die genannten Pflanzen auch noch Echinopsein und eine fluoreszierende Substanz. Die einzigen Versuche über die Wirkung des Echinopsins habe ich selbst angestellt. Das Alkaloid ist giftig für Warmblüter und Kaltblüter. Es reizt die motorischen Centra des Rückenmarks und Gehirns und veranlasst dadurch Trismus sowie tonische und klonische Krämpfe der Extremitäten, die nach einiger Zeit in Lähmung übergehen. Das Herz wird ebenfalls geschwächt.

Lit. Greshoff, Koninklijke Akademie van Wetenschappon te Amsterdam. Proceedings of the Meeting of Mai 26, 1900 (mit meinen Versuchen).

3. In den Samen von Calycanthus glaucus Willd. (Calycanthaceae) fand Gordin ein bitteres Alkaloid **Calycanthin** $C_{11}H_{14}N_2$. Es steigert bei Fröschen die Reflexe und macht Krämpfe, aber keinen Opisthotonus. Der Angriffspunkt ist in erster Linie die Medulla oblongata, in zweiter das Rückenmark. Grössere Dosen machen kurareartige Lähmung. Die Herzaktion wird geschwächt und verlangsamt.

Lit. Gordin, Journ. Chem. Soc. **27**, 1905, p. 144. — Arth. R. Cushny, Arch. internat. de Pharmacod. **15**, 1905, p. 487.

4. In der als Arzneimittel oft benutzten sogen. Quebrachorinde von Aspidosperma Quebracho (Apocynaceae) finden sich eine Reihe von Alkaloiden, wie **Quebrachin, Aspidosamin, Aspidospermin, Quebrachamin, Aspidospermatin** und **Hypoquebrachin**, deren Wirkung namentlich von Harnack und H. Hoffmann untersucht worden ist. Der Art nach wirken dieselben einander ähnlich; am giftigsten ist das Quebrachin; dann folgt das Aspidosamin. Die Erscheinungen bestehen in Salivation, Nausea, Erbrechen, Dyspnöe, krampfartigen Zuckungen, ja ausgesprochenen Krämpfen. Die quergestreifte Muskulatur einschliesslich des Herzens wird erst gereizt, dann gelähmt. Bei Aspidosamin und Hypoquebrachin ist auch gleichzeitig schwache Kurarewirkung vorhanden. Der Tod erfolgt durch frühzeitige Lähmung des Respirationscentrums. Die Sauerstoffübertragung durch die Blutkörperchen wird nach Coronedi durch die Quebrachoalkaloide begünstigt.

Lit. Zunächst sei auf meine Zusammenstellung in Schmidts Jahrbüchern Bd. **200**, 1883, p. 235 und Bd. **186**, p. 8 verwiesen. — Harnack & H. Hoffmann, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 8, 1884, H. 6. — Huchard, Bull. soc. thér. 1887 (Quebrachin erniedrigt die Körpertemperatur; Aspidospermin beseitigt Kurzatmigkeit; Quebrachin und Hypoquebrachin machen besonders leicht Krämpfe). — Giusto Coronedi, Annali di Farmacoterapia e Chimica **11—12**, 1899.

5. **Laurotetanin** nennt Greshoff ein tonische und klonische Krämpfe erregendes krystallisierbares Alkaloid, welches in einer Reihe von Lauraceen sich findet und Kröten schon in Dosen von 0,1 mg tötet. Es wurde dargestellt aus der Rinde von Litsaea, Tetranthera, Haasia, Notaphoebe, Notodaphne, Aperula, Actinodaphne. Filippo hat für die aus Tetranthera citrata Nees dargestellte Base die Formel $C_{19}H_{23}NO_5$ festgestellt. Die Base wird mit konz. H_2SO_4 blau und beim Erwärmen prächtig violett. Auch Fröhdes Reagens färbt indigblau. Aehnliche oder damit identische Alkaloide traf Greshoff auch in einigen den Lauraceen verwandten Pflanzen, so z. B. bei den Gattungen Hernandia, Illigera, Gyrocarpus und Cassytha. Pharmakologische Versuche über diese Stoffe liegen leider sonst nicht vor.

Lit. M. Greshoff, Erster Bericht über die Unters. von Pflanzenstoffen Niederländisch-Indiens. Batavia 1890 (Niederländisch). — J. D. Filippo, Archiv der Pharmazie Bd. **236**, 1898.

37. Kurarin.

Pharmakognostisches. Das Kurare ist ein von Indianerstämmen des äquatorialen Südamerika hergestelltes dickes, später trockenes schwarzbraunes Extrakt, welches als Pfeilgift für kleine Säugetiere und Vögel sowie innerlich bei Fieber als Arznei verwendet wird. Im Bereiche der Stromgebiete des Amazonas und Orinoko nennen es die Eingeborenen Urari, in Surinam Woorara oder Wurali, in Spanisch-Guyana Curare. Die Verwendung des Giftes erstreckt sich über die Länder zwischen dem 6. Grad n. Br. bis 4. Grad s. Br. Das streng geheim gehaltene wesentliche Ingredienz für die Bereitung des Giftes, die z. B. von v. Humboldt mit angesehen und beschrieben wurde, war schwer festzustellen. Martius nannte 1843 zuerst neben Cocculusarten auch Strychnos toxifera: „Frutices ad venenum sagittarum Urari ab Indis adhibentur." Schomburgh stimmte ihm 1847 bei,

während Humboldt die Paullinia Cururu (Sapindaceae) als das wesentlichste Ingredienz angiebt. Jetzt ist die Frage gelöst: die wirksamen Prinzipien der Kuraresorten entstammen den Rinden mehrerer wenig verbreiteter Strychnosarten, namentlich von Strychnos Castelneana Wedd., von Strychnos toxifera Benth. und Strychnos Crevauxii Planchon. Diese wachsen auf dem Granit der Gebirge und haben Lianencharakter. Die wirksamen Stoffe finden sich besonders in der abgeblätterten Korkschicht der Stammrinden. Diese wird in Wasser mazeriert, durchgeseiht und unter unwesentlichen Zusätzen eingedickt. Im Handel unterscheidet man Kalebassenkurare, Topfkurare und Tubenkurare.

Chemisches. Nach R. Boehm, welcher eine Reihe von Jahren sich mit dem Studium der verschiedenen Kuraresorten des Handels beschäftigt hat, ist das wirksame Prinzip kein einheitliches, sondern eine Reihe von Basen. Die wichtigeren derselben sind quaternäre in Aether unlösliche Ammoniumbasen, welche Boehm als Kurarine bezeichnet. Daneben kommen in einzelnen Kuraresorten wenig giftige, durch Metaphosphorsäure fällbare tertiäre Aminbasen vor, welche Boehm als Kurine bezeichnet. Sie sind vermutlich die von der Pflanze zuerst gebildeten Stoffe, aus denen dann später die Kurarine durch weitere Synthese gebildet und nach dem Korkgewebe hintransportiert werden. Das durch Einfüllung in die braune Fruchtschale einer kleinen Flaschenkürbisart charakterisierte, von Strychnos toxifera stammende Kalebassenkurare enthält neben 6% manganhaltiger Asche 4—10% **Kurarin** $C_{19}H_{26}N_2O$. Das in halbkugeligen Tontöpfchen in den Handel kommende Topfkurare enthält das Wirksame aus Strychnos Castelneana, kommt selten in den Handel und wird grob gefälscht. Auch hier ist die Asche reich an Mangan. Von Basen wurde Protokurin $C_{20}H_{23}NO_3$, Protokuridin $C_{19}H_{21}NO_3$ und **Protokurarin** $C_{19}H_{25}NO_2$ im Topfkurare gefunden. Das Tubenkurare, dessen Mutterpflanze unbekannt ist, kommt in Bambusröhren (Tubos) in den Handel und bildet eine mit Quercitkrystallen durchsetzte Paste von der Konsistenz des Pumpernickels. Die 12,3% betragende Asche ist ebenfalls reich an Mangan. Von Basen ist Kurin $C_{18}H_{19}NO_3$ und **Tubokurarin** $C_{19}H_{21}NO_4$ darin enthalten. Das Kurin ist mit Aether ausschüttelbar. Seine Lösung in verdünnter Schwefelsäure giebt mit Metaphosphorsäure einen voluminösen weissen Niederschlag. Das Tubokurarin giebt mit Vanadinschwefelsäure eine kohlschwarze Färbung, die nach einigen Minuten ins Zwiebelrote übergeht, während das Kurarin mit Vanadinschwefelsäure sofort eine prachtvolle rotviolette Färbung giebt.

Aet. Vergiftungen von Menschen können bei therapeutischer subkutaner Anwendung der Kurarepräparate gegen Tetanus und Lyssa wohl vorkommen; bis jetzt liegen aber nur wenige Fälle solcher Anwendung vor. In der Experimentalphysiologie und Pharmakologie wird dagegen von Kurare ein sehr ausgedehnter Gebrauch gemacht, um Tiere zu immobilisieren. Auch der Sinn der Anwendung als Pfeilgift ist ja der, die Tiere an der Flucht zu hindern. Die innerliche Anwendung gegen Fieber führt nicht zu Lähmungen und ist daher nicht gefährlich.

Wirk. Protokurarin, Kurarin und Tubokurarin wirken ähnlich und entfalten typische sogen. Kurarewirkung, d. h. sie lähmen schon bei grosser Verdünnung die Endigungen der motorischen Nerven der Skelettmuskeln, ohne andere Organe bei dieser Dose zu schädigen. Bei direkter Einspritzung ins Blut lähmen sie, und zwar namentlich das Tubokurarin auch die vasomotorischen Nerven der Gefässe. Ich konnte 1885 an isolierten überlebenden Organen feststellen, dass Kurarin die Gefässe derselben stark erweitert. Tillie hat später diese Wirkung auf andere Weise nachgeprüft und gefunden, dass ein durch grosse Dosen unserer Gifte gelähmtes Gefässsystem auch durch den Reiz der Kohlensäurevergiftung nicht zur Verengerung gebracht wird. Der Herzvagus wird an seinen sogen. vorletzten Endigungen durch nicht zu kleine Kuraredosen gelähmt. Diese Lähmung haben schon Cl. Bernard, Kölliker, Heidenhain, v. Bezold und Bidder wahrgenommen. Die bei kleineren Dosen manchmal auftretende sogen. paradoxe Vaguswirkung hat zuerst Boehm beschrieben. Bei Einführung per os wird das Kurare nach Zuntz und seinen Schülern unter Einwirkung der Magensalzsäure zum Teil zerstört; das subkutan eingespritzte bleibt dagegen unzerstört und erscheint im Harn quantitativ wieder. Noch ein zweiter Umstand macht es begreiflich, dass bei Einführung per os bei Säugetieren und beim Menschen keine rechte Wirkung zu stande kommt, nämlich weil die Ausscheidung durch den Harn fast ebenso schnell als die Resorption des unzersetzten Teils vor sich geht. Bringt man bei Fröschen, deren Gehirn man entfernt und deren Zirkulation man durch Herzunterbindung ausgeschaltet hat, auf das freigelegte Rückenmark eine Spur Kurarin, so tritt heftiger Tetanus ein (Tillie), als ob Strychnin angewandt worden wäre. Falls das Gehirn noch anwesend ist, gelingt der Versuch nicht, nach Schmiedeberg wegen Reizung reflexhemmender Centra. In Kurarelösung eingelegte oder auf gewöhnliche Weise kurarisierte Froschmuskeln behalten ihre Erregbarkeit; die Zuckungskurve ändert sich nur dadurch etwas, dass der Reiz jetzt die Muskelsubstanz durchweg direkt trifft (Overend). Im Harn von kurarisierten Warmblütern kann unverbrannter Traubenzucker auftreten. Nach Zuntz & Sauer tritt dieser Befund jedoch nur bei ungenügender Ventilation ein und lässt sich durch Sauerstoffzufuhr sofort beseitigen. Nach Paschutin, Drozdoff, Lesser und Tarchanow hat das Kurare eine lymphagoge Wirkung; nach Tschirwinskij ist jedoch auch diese Wirkung ein Kunstprodukt und beruht lediglich auf der meist üblichen Methode der künstlichen Atmung mittels Einblasen von Luft in die Luftwege unter Druck. L. Michelson zeigte, dass die Zahl der im Blute kreisenden Leukocyten sich beim Kurarisieren erheblich vermindert. Ob auch dies nur ein Kunstprodukt ist, ist ungenügend untersucht. Die Pupille der Vögel wird durch Lähmung ihres Verengerungsnerven erweitert (H. Meyer).

Sympt. Beim Menschen und grösseren Säugetieren erfolgt nach subkutaner Einspritzung von Kurarin eine aufsteigende Lähmung, die so dosiert werden kann, dass keine künstliche Atmung eingeleitet zu werden braucht. Die nach Kaninchenversuchen für einen Menschen von 70 kg berechnete völlig lähmende **Dos. let.** würde 0,024 g betragen. Unter dieser muss also unter allen Umständen geblieben

werden. Die höchste bis jetzt einem Menschen gegebene Dose war gerade halb so gross (F. A. Hoffmann). Sie betraf einen Menschen mit Tetanus. Sie wurde ohne Schaden ertragen. Als Nebenwirkung trat Speichelfluss ein. In einem anderen Falle trat schon nach 0,7 mg Lähmung der beiden Beine ein. Lionville will nach therapeutischer Anwendung von Kurare Fieber, Schüttelfrost, Gänsehaut, Schweiss, Pulsbeschleunigung, Durst und Kopfweh beobachtet haben. Die Temperatursteigerung lässt sich durch ganz kleine Dosen auch an Tieren hervorrufen. Während Frösche gegen Kurare sehr empfindlich sind, sind Feuersalamander 30mal unempfindlicher.

Ther. Wie wir S. 1087 besprochen haben, ist Physostigmin der Antagonist des Kurare. Bei Menschen, welchen irrtümlich zu viel Kurarin eingespritzt worden ist, könnte man daher versuchen, durch eine milligrammatische Dose von Physostigminum salicylicum die Muskelnerven wieder funktionsfähig zu machen. Nach Jul. Rothberger wirken auch Guanidin, Nikotin, Veratrin sowie die ein- und mehrwertigen Phenole und Kresole antagonistisch. Da der Tod bei Warmblütern durch Erstickung erfolgt, kann er auch durch künstliche Atmung beliebig hinausgeschoben, ja ganz abgewandt werden.

Nachw. Ich verweise auf die Originalarbeiten von Boehm. Die früher mehrfach aufgestellte Ansicht, dass das Kurarin in der Leber aufgespeichert oder zersetzt werde, scheint unrichtig zu sein, während eine teilweise Zersetzung im Magen, wie schon oben erwähnt wurde, in der That eintritt. Mit dieser Zersetzung hängt zusammen, dass auch saures Eindampfen die wirksamen Kurarebasen zersetzen. Ein Ausschütteln der wirksamen Stoffe gelingt nicht.

Lit. Martius, Systema materiae med. veget. Brasil. Lipsiae 1843, p. 121. — Koelliker, Virch. Arch. Bd. **10**, 1856. — Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques etc. Paris 1857. — Humboldt, Reise in den Aequinoctialgegenden des neuen Kontinents, deutsch von Hauff, Bd. **4** (Stuttgart 1860), p. 79. — A. Dieu, Histoire de Curare. Thèse de Strasbourg 1863. — Schiff, Journ. de l'anat. et de physiol. 1866, p. 354 (Zucker im Harn). — v. Boehlendorff, Physiologische Untersuchungen über die Wirkungen des amerikanischen Pfeilgiftes auf die Nerven. Diss. Dorpat 1865. — H. F. Bidder, Ueber die Unterschiede in den Beziehungen des Pfeilgiftes zu verschiedenen Abteilungen des Nervensystems. Arch. An. u. Phys. 1865. — Derselbe, Beobachtungen an kurarisierten Fröschen. Ibid. 1868. — Die wichtigsten weiteren Arbeiten über die Wirkungen des Kurare finden sich aufgezählt bei Harnack, Lehrb. p. 614 und bei Jos. Tillie, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 1. — G. Dragendorff, Pharm. Ztschr. f. Russl. 1866, p. 153 (Nachw.). — Carl Koch, Vers. über die chemische Nachweisbarkeit des Kurarins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Diss. Dorpat 1870. — Lesser, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig Jg. 1871. — Paschutin, ebenda Jg. 1872. — R. Boehm, Arch. exp. P. Bd. **4**, 1875, p. 351 (Vaguswirkung). — Isid. Steiner, Das amerik. Pfeilgift Kurare. Leipzig 1877. — Ad. Offenberg, Geheilte Hundswut beim Menschen. Bonn 1879. — Fr. Alw. Hoffmann, B. kl. W. 1879, Nr. 43 (Tetanus mit Kurare behandelt). — Fleischer, Virch. Arch. Bd. 87, 1882, p. 210 (Zucker im Harn). — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **22**, 1886, p. 91. — G. Gaglio, Moleschotts Beiträge zur Naturlehre Bd. **13**, 1885, p. 354 (Aufspeicherung in der Leber). — W. Nikolski & J. Dogiel, Pflüg. Arch. Bd. **47**, 1890, p. 68. — K. Sauer, ibid. Bd. **49**, 1891, p. 423 (im Magen wird das Kurare zersetzt). — W. Overend, Arch. exp. P. Bd. **26**, 1890, p. 1. — Tillie, ebenda Bd. **27**, 1890, p. 1. — R. Boehm, ebenda Bd. **35**, 1894, p. 16; Abh. d. math.-phys. Klasse der kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig Bd. **22**, 1895, p. 199 u. Bd. **24**, 1897, p. 1; Arch. der Pharmazie Bd. **235**, 1897, H. 9. — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1892, p. 103 (Wirk. auf die Vogeliris). — Tschirwinsky, ebenda Bd. **33**, 1894, p. 159. — Jakabházy, ebenda Bd. **42**, 1899, p. 10. — Jul. Roth-

berger, Pflüg. Arch. Bd. 92, 1902, p. 398. — S. Dontas, Sechster Physiologenkongress zu Brüssel; Arch. internat. Phys. 2, 1905, p. 72. — A. Herzen, ebenda p. 98 (Wirk. des Kurare auf die Nervenstämme).

Anhang. Die Zahl derjenigen Substanzen, welche bei grösseren Dosen an Fröschen die peripheren Enden der motorischen Nerven lähmen, ist eine recht grosse. So wurde diese Wirkung im vorstehenden Teile dieses Buches z. B. bei Kampfer, Koniin, Strychnin, Cytisin mit erwähnt. Hier sollen noch einige Substanzen folgen, welche teils theoretisches, teils praktisches Interesse haben.

1. Die **Ammoniumbasen** wirken fast ausnahmslos kurareartig. Hildebrandt hat kürzlich folgende Anordnung der bisher untersuchten künstlich hergestellten Ammoniumbasen bekannter Alkaloide in der Reihenfolge nach der Intensität ihrer Wirkung gegeben. 1) Kurarin, 2) Methyldelphinin, 3) Methylstrychninsulfat, 4) Strychninbrombenzylat, 5) Atropinbrommethylat, 6) Atropinbrombenzylat, 7) Strychninjodessigsäuremethylester, 8) Brucinbrombenzylat, 9) Aethylbenzylkoniniumjodid, 10) Isoamylkoniniumjodid, 11) Aethylstrychninsulfat, 12) Aethylbrucinsulfat, 13) Brucinjodmethylat, 14) Methylcinchoninsulfat, 15) Isoamylkoniniumjodid, 16) Aethylbenzylkoniniumjodid, 17) Aethylallylkoniniumjodid, 18) ein anderes Aethylallylkoniniumjodid, 19) Cinchoninjodessigsäuremethylester, 20) Propylbenzylkoniniumjodid, 21) Amylcinchoninjodid, 22) Butylbenzylkoniniumjodid, 23) Nikotindijodbenzylat, 24) Tropinjodbenzylat, 25) Methylnikotinsulfat, 26) Tropinjodessigsäuremethylester, 27) Aethylnikotinjodid, 28) Aethylnikotinsulfat. Die Wirkung aller künstlich hergestellten Ammoniumbasen der Pflanzenalkaloide ist mehr als 100mal schwächer als die des Kurarins. — Einige einfache Ammoniumbasen wirken stärker, so namentlich das Tetramethylammoniumchlorid. Die Fünfwertigkeit des Stickstoffs als solche kommt nicht unbedingt in Betracht; das Massgebende ist, dass eine quaternäre Verbindung vorliegt, d. h. dass vier Valenzen des Stickstoffs an Kohlenstoff gebunden sind. Dass die Art der Alkoholradikale natürlich mit von Einfluss ist, sehen wir, wenn wir die vier Methylgruppen gegen ebensoviele Aethylgruppen austauschen. Aus dem sehr stark wirkenden Tetramethylammoniumchlorid wird dadurch nach Santesson & Koraen das nur schwache Kurarewirkung besitzende Tetraäthylammoniumchlorid. Das Tetraäthylammoniumjodid besitzt nach Rothberger sogar die merkwürdige Eigenschaft, bei gewisser Dosierung auch als Kurareantagonist, also wie Physostigmin und Guanidin, zu wirken. R. Boehm hat die interessante Thatsache festgestellt, dass die später bei den Herzgiften nochmals zu erwähnenden zwei quaternären Basen das Cholin und das Cholin-Muskarin sich in Bezug auf die Intensität ihrer Kurarewirkung wie 1 : 500 verhalten. Als weitere einfache Basen, denen sowohl Muskarin- als Kurarewirkung zukommt, nenne ich Tetramethylammoniumtrijodid, Isoamyltrimethylammoniumchlorid, Valeryltrimethylammoniumchlorid, Trimethylhexyl-, Trimethylvaleryl-, Trimethylamyl-, Trimethylallyl-, Trimethylmenthylammoniumhydroxyd. Das oben erwähnte Kurin besitzt keine Kurarewirkung, das Kurinmethyl-

hydroxyd aber wohl. — Die mit Jodmethyl erhaltenen Reaktionsprodukte aus Pyridin, Chinolin, Isochinolin und Thallin haben nach Santesson ebenfalls Kurarewirkung.

Lit. Dam. Schroff, Wochenbl. d. Ztschr. der k. k. Ges. der Aerzte in Wien Bd. 6, 1866, p. 157 (Methylstrychnin). — Jolyet & Cahours, Compt. rend. **66**, 1868, p. 1131. — Crum Brown & Thom. Fraser, Transact. Roy. Soc. Edinb. **25**, 1868; Proceed. Roy. Soc. Edinb. 1869, p. 560. — Buchheim & Loos, Eckhards Beitr. Bd. **5**, 1870, p. 205. — Rabuteau, Compt. rend. **76**, 1873, p. 887. — Jordan, Arch. exp. P. Bd. **8**, 1877, p. 15. — Boehm & Faure, ebenda Bd. **15**, 1882, p. 453. — Bochefontaine, Compt. rend. **95**, 1882, p. 1293. — Brunton & Cash, Proceed. Roy. Soc. London **35**, 1883, p. 324. — Rabuteau, Mém. de la soc. de biol. 1884, p. 29. — Boehm, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 87. — Bufalini, Annali di chim. med. farm. 1885, p. 292, aprile-maggio. — Cervello, ebenda p. 298. — G. Hoppe-Seyler, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1888, p. 241. — Gaule, Phys. Cbl. 1888, Nr. 15. — Tillie, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 17. — Gürber, Arch. An. u. Phys. **1890**, p. 401 (Lupetidine). — E. Schmidt, Annalen der Chem. Bd. **268**, 1892, p. 150. — Valentin, Pflüg. Arch. Bd. **7**, 1893, p. 229. — Santesson, Arch. exp. P. Bd. **35**, 1894, p. 23. — Boehm, Arch. der Pharmazie Bd. **235**, 1897, H. 9 (Kurin). — Santesson & Koraen, Skand. Arch. f. Phys. Bd. **10**, 1900, p. 201. — Santesson & Cederlöw, ebenda Bd. **11**, 1900, p. 198 (Rekreationsphänomen). — C. Jacobj & J. Hagenberg, Arch. Bd. **48**, 1902, p. 48. — Jul. Rothberger, siehe das Citat auf S. 1183. — J. Pohl, Arch. internat. de Pharmacod. **13**, 1904, p. 482 (quaternäre Papaverinderivate ohne Kurarewirk.). — H. Hildebrandt, Arch. exp. P. Bd. **53**, 1905, p. 76.

Zum Schluss habe ich noch kurz zu erwähnen, dass es auch Ammoniumbasen mit typischer Kurarewirkung giebt, welche unorganische Stoffe enthalten. Hierher gehört das Tetraäthylphosphoniumjodid, -arsoniumjodid und -stiboniumjodid (Vulpian). Das Trimethylsulfinhydroxyd $(CH_3)SOH$ wirkt nach Kunkel ebenfalls kurareartig. Von den eigenartigen basischen Verbindungen, welche Platinchlorür und -chlorid mit Ammoniak eingehen können, hat Fr. Hofmeister nachgewiesen, dass besonders die mit der grössten Zahl von Ammoniakgruppen im Molekül ausgesprochene Kurarewirkung besitzen. Daneben haben sie zum Teil noch andere interessante Wirkungen. Bock hat gezeigt, dass auch die Ammoniakverbindungen des Kobalts, Rhodiums und Chroms Kurarewirkung zeigen.

Lit. Vulpian, Arch. de phys. norm. et path. **1**, 1868, p. 472; Med. Cbl. 1868, p. 559. — Derselbe, Compt. rend. de la soc. de biol. 1882, 25 févr. — Fr. Hofmeister, Arch. exp. P. Bd. **16**, 1883, p. 393. — Lindemann, ebenda Bd. **41**, 1898, p. 191. — Joh. Bock, ebenda Bd. **52**, 1905, p. 1 u. 30.

2. **Kurareartig wirkende Leichengifte** können vorkommen und dürften zum Teil als Ammoniumbasen anzusprechen sein. Harkawy fand eine solche in fauler Hefe, L. Hermann gelegentlich im Bier; in normalen Leichen wurden solche mehrfach gefunden. Von Basen, deren Formel bekannt ist, gehören zwei hierher, nämlich das wenig giftige **Mydatoxin** $C_6H_{13}NO_2$, welches Brieger in faulem Pferdefleisch fand, und das **Mytilotoxin** $C_6H_{15}NO_2$, welches intensive Kurarewirkung besitzt und die Miesmuschelvergiftung von Wilhelmshaven veranlasst hat. In frischem Zustande riecht letzteres widerlich, verliert aber an der Luft den Geruch und die Giftigkeit. Brieger betrachtet es als ein hydriertes Methylderivat des Betains $C_5H_{11}NO_2$, welches in Miesmuscheln sich normalerweise reichlich findet. Vaughan hat es mit Unrecht als Trimethylglycerylammonium angesprochen.

Das Mydatoxin rechnet Vaughan zu den Cholinen. — Das S. 495 erwähnte Fugugift besitzt nach einigen Autoren für Frösche Kurarewirkung, nach anderen nicht.

Lit. Harkawy, Ueber basische Fäulnisprodukte der Bierhefe. Diss. Strassburg 1877. — Salkowski, Virch. Arch. Bd. **102**, 1885, p. 578. — Schmidtmann, Wilhelmshavener Tageblatt, 20. Okt. 1885. — Virchow, B. kl. W. 1885, Nr. 48; Virch. Arch. Bd. **104**, 1886, p. 161. — Brieger, Ptomaine. Dritter Teil, p. 76. — M. Wolff, Virch. Arch. Bd. **104**, 1886, p. 180 (in Wilhelmshaven giebt es auch giftige Seesterne, Asterias ruber; das Vergiftungsbild ist dem durch Mytilus gleich). — Derselbe, ibid. Bd. **110**, 1887, p. 376 (neues Auftreten des Giftes in Mytilus). — Cameron, Inn. Cbl. 1891, Nr. 18, p. 344 (Erbrechen, Oedeme, Spasmen durch Mytilus). — Ueber die Mytilusbazillen siehe Baumgartens Jbt. über die Fortschritte in der Lehre von den pathog. Mikroorganismen Jg. 4, 1888, p. 258.

3. Von den Methylderivaten der Alkaloide ist das Methyldelphinin schon vor längerer Zeit als dem Kurare sehr ähnlich wirkend erkannt worden. Vor kurzem hat nun Heyl in Wurzel und Samen einiger kalifornischen Ritterspornarten, nämlich in Delphinium bicolor, D. Menziesii, D. Nelsonii und D. scopulorum var. stachydeum (Ranunculaceae) ein Alkaloid **Delphokurarin** $C_{23}H_{33}NO_7$ gefunden, welches nach Lohmann geradezu als Ersatzmittel des Kurare für die vivisektorische Technik empfohlen werden kann. Es dürfte auch in Delphinium occidentale und D. glaucum enthalten sein. Es kommt als salzsaures Salz in den Handel. Die genannten Ritterspornarten verursachen in Montana und in Kalifornien alljährlich grosse Verluste von Weidetieren. Nach Greshoff erkrankten in Montana 1897 in einer einzigen Farm nach dem Genuss von Delphinium Menziesii gleich 600 Schafe auf einmal, von denen 250 starben. Im Jahre 1900 erkrankten ebenda 100 Rinder, von denen 56 eingingen. Der Schaden, welchen diese Pflanzen bringen, ist also ein beträchtlicher.

Lit. E. Mercks Jahresbericht **16**, 1902, p. 49. — A. Lohmann, Pflüg. Arch. Bd. **92**, 1902, p. 473. — Gg. Heyl, Südd. Apoth.-Ztg. Jg. 1903, Nr. 28—30.

4. Als **Septentrionalin** bezeichnet mein Schüler Rosendahl eine neben anderen Basen im nordischen Sturmhut, Aconitum septentrionale Koelle s. Aconitum lycoctonum L. (aber nicht in Ac. lycoctonum Willd.) enthaltenes Alkaloid, dessen Salze in hohem Grade auf die Enden der motorischen Nerven kurarisierend und gleichzeitig auf die Enden der sensiblen Nerven kokainisierend wirken. Vom humanen Standpunkte aus sollte man sich bemühen, dieses Alkaloid den Vivisektoren zugängig zu machen. Leider wächst die Pflanze nur im höchsten Norden. Rosendahl sammelte sie selbst in Lappland. Bei der nahen botanischen Verwandtschaft zwischen Sturmhut und Rittersporn ist das Vorkommen kurarisierend wirkender Alkaloide in gewissen Arten beider Gattungen nicht zu verwundern. In Dorpat wurde gefunden, dass die beiden Alkaloide des gelben Eisenhutes, Aconitum Lycoctonum Willd., das **Lykakonitin** und **Myoktonin**, ebenfalls Kurarewirkung besitzen, freilich viel schwächere als das Septentrionalin und das Delphokurarin. In den vom ungleichblätterigen Eisenhut, Aconitum heterophyllum Wall. s. Aconitum Atees Royle stammenden Wakhma- oder Ateesknollen findet sich das **Atisin**, welches nach meinen Untersuchungen

nur sehr schwache Giftwirkungen, und zwar kurareartige, besitzt. Das Gleiche gilt von dem schon S. 1147 erwähnten **Akonin.**

Lit. Dragendorff & Spohn, Pharm. Ztschr. f. Russl. 1884, Nr. 20—24 (Ac. Lycoctonum). — Jacobowsky, Beitr. z. Kenntn. der Alkaloide des Ac. Lycoctonum. I. Lykakonitin. Diss. Dorpat 1884. — Salmonowitsch, Ueber dasselbe. II. Myoktonin. Diss. Dorpat 1885. — Schimoyama, Arch. der Pharmazie Bd. **223**, 1885, Juliheft (Ac. heterophyllum). — Ejnberg, Beitr. z. Kenntn. des Myoktonins. Diss. Dorpat 1887. — Dohrmann, Beitr. z. Kenntn. des Lykakonitins. Diss. Dorpat 1888. — E. van der Bellen, Beitr. z. Kenntn. des Myoktonins und Lykakonitins. Diss. Dorpat 1890. — H. V. Rosendahl, Dorp. Arb. **11—12**, 1895, p. 1 (mit 8 Fig. im Text und 1 farbigen Tafel); Brit. med. Journ. 1895, sept. 14.

5. Aus der in Venezuela heimischen und dort seit alters als sehr giftig bekannten Guachamaca toxifera s. Malouetia nitida Spruce hat Carl Sachs 1876, der sie mühsam selbst sammelte, ein Alkaloid, das **Guachamacin,** dargestellt. J. Schiffer vervollständigte nach dem Tode von Sachs diese Untersuchung und bestätigte, dass es als Ersatzmittel des Kurare sehr wohl verwendbar ist. Trotzdem hat sich seitdem niemand wieder um diese Pflanze gekümmert, die weiterer Untersuchung entschieden wert ist.

Lit. Carl Sachs, Arch. An. u. Phys. 1877, p. 91. — J. Schiffer, D. m. W. 1882, Nr. 28. — Kobert, Pharmaz. Ztg. 1885 vom 27. Juni, p. 483.

6. In der Pflanzenklasse der Boraginaceen scheinen kurareartige Gifte verbreitet zu sein; so wurde von Buchheim & Loos das Vorkommen solcher in Myosotis palustris L. und M. stricta L.K., in Lithospermum arvense L., in Symphytum officinale L., in Cynoglossum, Anchusa und Echium behauptet und dieselben als **Cynoglossin** etc. benannt. C. v. Schroff aber sowie Marmé & Creite und zuletzt Schlagdenhauffen & Reeb, welche die Anwesenheit der Alkaloide bestätigen, bestreiten, dass denselben Kurarewirkung zukommt; zum mindesten gehe derselben ein stark ausgeprägtes Reizungsstadium vorher. Ein in Heliotropium europaeum enthaltenes Alkaloid wurde von den letztgenannten Autoren als mit Cynoglossin identisch erklärt. Drescher sowie Greimer, welche die Frage von neuem untersuchten, haben sie bis zum gewissen Grade geklärt. Greimer fand die nicht ausschüttelbare Base Cynoglossin im Natterkopf, Echium vulgare, ferner in der Hundszunge, Cynoglossum officinale, und in der Ochsenzunge, Anchusa officinalis. Sie wirkt unzweifelhaft kurareartig. Ich selbst prüfte die Wirkung des von der Firma Riedel aus Radix Cynoglossi dargestellten Cynoglossins und konnte die kurareartige Wirkung für Frösche bestätigen, während Warmblüter subkutan erhebliche Mengen ohne Schaden vertrugen. An eine Verwertung in der vivisektorischen Technik ist also nicht zu denken. Bei Fröschen konnte ich das Alkaloid leicht im Harn nachweisen. Vournazos hat aus der Radix Cynoglossi 1901 ohne Kenntnis der Litteratur zwei Basen dargestellt, von denen die eine wohl mit dem Cynoglossin identisch sein dürfte. Im Kraute des Wallwurz oder Beinwell, Symphytum officinale L., findet sich nach Greimer ein chemisch scheinbar mit dem Cynoglossin identisches Alkaloid, welches aber physiologisch sich wesentlich unterscheidet, indem es central lähmend wirkt, während ihm die periphere

Wirkung ganz abgeht. Es wird von Greimer als Symphyto-Cynoglossin bezeichnet. Neben Cynoglossin bezw. neben Symphyto-Cynoglossin ist aber in allen vier Pflanzen noch ein in Aether unlösliches Glykoalkaloid enthalten, das in seinem chemischen Verhalten an das Solanin (vergl. S. 759) erinnert und von Consolida major, der älteren Bezeichnung des Wallwurz, den zu Irrungen führenden Namen Consolidin erhalten hat. Es wirkt lähmend auf die Centralorgane des Nervensystems. Erwärmt man die Lösung des Consolidins mit Mineralsäuren, so tritt hydrolytische Spaltung des Glykosides ein und durch Ausschütteln mit Chloroform erhält man den einen Paarling, das Consolicin, dessen salzsaures Salz gut krystallisiert. Es wirkt qualitativ wie die Muttersubstanz, quantitativ aber dreimal stärker. Ein Teil des Consolicins ist in der Droge präformiert vorhanden.

Lit. Setschenow & Diedüdlin, Med. Cbl. 1868, p. 211. — Buchheim & Loos, Eckhards Beitr. z. Anat. u. Phys. Bd. **5**, 1869, p. 179. — L. Hermann, Untersuchungen zur Physiologie der Muskeln und Nerven. Heft 3 (Berlin 1868), p. 8. — C. v. Schroff, Wiener med. Jb. 1869, Anh. p. 93. — Marmé & Creite, Nachr. d. kgl. Ges. d. Wiss. zu Göttingen 1870, p. 17. — Schlagdenhauffen & Reeb, Journ. de Pharm. von Elsass-Lothringen **18**, 1891, p. 285 und **19**, 1892, p. 61; Pharm. Post 1892, Nr. 1; Les nouveaux remèdes 1892; Pharm. Ztg. 1898, Nr. 53, p. 472. — Drescher, Pharm. Ztg. 1898, Nr. 16, p. 129. — Karl Greimer, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 287; Arch. der Pharmazie Bd. **238**, 1900, p. 505. — Vournazos, Rép. de Pharm. **13**, 1901, p. 105.

7. Einige andere Pflanzen, in denen kurareartig wirkende Stoffe nachgewiesen worden sind, seien wenigstens kurz genannt. Ein **Cururukurare** will Preyer in Paullinia Cururu L. s. Serjania nodosa Radlk. (Sapindaceae) nachgewiesen haben. Wie S. 1180 erwähnt wurde, hatte Humboldt irrtümlich diese Pflanze als Stammpflanze des Kurare bezeichnet. Nach meiner Auffassung enthält sie wie Serjania piscatoria in verschiedenen Teilen ein Saponin (vergl. S. 748). — Wie S. 1175 berichtet wurde, findet sich in Anagyris foetida (Papilionaceae) neben Cytisin Anagyrin. Nach E. Schmidt ist dies ein Derivat des Cytisins. Es wirkt auf Frösche kurareartig. — In der Rinde und in den Blättern von Cocculus laurifolius D.C. (Menispermeae) fand Greshoff das durch Aether ausschüttelbare Alkaloid **Coclaurin**, welches ausgesprochene Kurarewirkung besitzt. — **Erythrin**, das Alkaloid der Bohnen der mexikanischen Erythrina corallodendron, enthält nach Harnack und nach Fernando Altumirano (1889) ein kurareartig wirkendes Alkaloid, welches auf Herz und Gefässe gar nicht störend einwirkt. In Sarcolobus Spanogheï (Asclepiadaceae), einer sehr berüchtigten Giftpflanze von Java, fand Greshoff ein kurareartig wirkendes Harz, welches er **Sarcolobid** nennt. — R. Stockman beschrieb ein malayisches Pfeilgift Ipoh-aker, welches aus der Rinde einer noch nicht bestimmten Strychnosart stammt und gleichzeitig eine kurareartige Lähmung der motorischen Nerven und eine digitalinartige Beeinflussung des Herzens zur Folge hat.

Lit. A. Coutrest, Rech. exp. sur l'action phys. de l'anagyrine et partic. sur son action cardio-vasculaire. Thèse de Paris 1892, avec 6 fig. (nach meiner Meinung auf cytisinhaltiges Anagyrin bezüglich). — Plugge, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 266 u. 313. — R. Stockman, Pharmac. Journ. 1893, may 20; 1894, jan. 13. — E. Schmidt, Arch. der Pharmazie Bd. **238**, 1899, p. 184. — M. Klostermann, ebenda p. 227. — F. M. Litterscheid, ebenda p. 191 u. 230.

II. Herzgifte.

Wir haben S. 892 besprochen, dass die Gifte, welche, ohne schwere anatomische Veränderungen zu verursachen, giftig wirken, ja den Tod herbeiführen können, sich in zwei grosse Gruppen zerlegen lassen, nämlich in Gifte des Cerebrospinalnervensystems und in Herzgifte. Von letzteren sollen im Nachstehenden natürlich nur diejenigen besprochen werden, welche nicht anderer Wirkungen wegen bereits abgehandelt worden sind. Als solche nenne ich z. B. Arsenik, Phosphor, Blausäure, Pilokarpin, Nikotin, Physostigmin, Arekolin, Akonitin etc.

Zum besseren Verständnis des Nachstehenden sei zunächst nochmals auf das in Bd. I, S. 177—185 bereits Gesagte hingewiesen. Da seit dem Niederschreiben jener Seiten gerade über die Methodik der Herzgiftprüfung, sowie über die Theorie des Zustandekommens des Herzschlages und der Störungen desselben zahlreiche Arbeiten erschienen sind, ist es nötig, den speziellen Kapiteln einige allgemeine Betrachtungen und Verweise vorauszuschicken.

An erster Stelle ist eine mehr als 400 Seiten umfassende Monographie der Methodologie der Prüfung des Herzens und der Herzgifte von Heinz[1]) zu nennen, welche mit zahlreichen Abbildungen und Citaten versehen ist. Auch eine 590 Seiten starke Monographie von Albrecht[2]) über den Herzmuskel in physiologischer und pathologischer Beziehung bietet manches für uns hier Wichtige. Was den Streit um die myogene oder neurogene Genese des Herzschlags und die myogene oder neurogene Angriffsweise gewisser Herzgifte anlangt, so verweise ich auf Harnack[3]), Langendorff[4]), Hofmann[5]) und Mangold[6]). Die Ergebnisse der eingehenden kritischen Prüfung des gesamten vorliegenden Materials durch diese Autoren lässt sich in den Satz zusammenfassen: „Sowohl die myogene als die neurogene Theorie entbehren bis heute noch allzusehr der positiven Beweise, als dass schon jetzt der einen oder der andern die unbestrittene Herrschaft eingeräumt werden dürfte“. Natürlich sind bei diesen vielen Versuchen, die eine oder die andere Theorie zu beweisen, viele wichtige Einzelheiten zu Tage gekommen. Während früher viele glaubten, dass die Herzspitze des Froschherzens völlig frei von Nerven sei, kommt Bethe[7]) mit Hilfe des Methylenblauverfahrens zu dem Ergebnis, dass es im ganzen Körper des Frosches keinen Muskel giebt, der so reich an Nervenfasern ist wie der

---

[1]) R. Heinz, Handbuch der exp. Pathologie u. Pharmakologie. Erster Band, zweite Hälfte (Jena 1905), p. 638—1067.

[2]) Ehrenfried Albrecht, Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik des Herzens. Ein Versuch zur Entwickelung einer allgem. Pathologie und Symptomatologie der Herzmuskelerkrankungen auf anatomischer Grundlage. Berlin 1903 (mit 7 Tafeln).

[3]) Er. Harnack, Die Wirkung gewisser Herzgifte im Lichte der myogenen Theorie der Herzfunktion. Abdr. aus Arch. An. u. Phys. 1904, p. 415.

[4]) O. Langendorff, Neuere Untersuchungen über die Ursache des Herzschlages (Wiesbaden 1905). In Asher & Spiro, Ergebnisse der Physiol. Jg. 4, p. 765.

[5]) F. B. Hofmann, Abdr. aus Nagels Handb. d. Physiol. Bd. I, Leipzig 1905.

[6]) E. Mangold, M. m. W. 1906, Nr. 10—11.

[7]) Bethe, Allgem. Anatomie u. Physiologie des Nervensystems. Leipzig 1903.

Herzmuskel. Die Muskeltrabekeln der Vorhöfe und der Kammern erwiesen sich ihm von einem dichten Nervennetze durchsetzt, das überall, also auch in der Herzspitze, eingestreute kleine Ganglienzellen enthält. Piotrowski (unter Langendorff) konnte jedoch in der Herzspitze keine Ganglienzellen finden[1]). Indem Bethe die Nervatur des Froschherzens mit der des Glockenmuskels der Medusen parallelisiert, die J. Loeb ja geradezu als schwimmende Herzen bezeichnet hatte, gelangt er wie für diese so auch für den Herzmuskel zu der Auffassung, dass in jenem Nervennetze nicht nur die Quelle der automatisch-rhythmischen Thätigkeit, sondern auch das leitende Element gegeben ist. Wie Bethe spricht sich auch Cyon[2]) in einer umfassenden Monographie rückhaltlos für die neurogene Theorie aus und bekämpft die Ansichten von His, Romberg, Krehl, Engelmann. Hofmann[3]) freilich zieht aus den von ihm ebenfalls genau studierten Innervationsverhältnissen des Froschherzens den umgekehrten Schluss als Bethe und Cyon. Engelmann hält das intrakardiale Nervengeflecht für eine lediglich regulatorische Vorrichtung, also für intrakardiale Koordinationscentren mit den dazu gehörigen Nervenfasern. Engelmann[4]) kann als der Hauptvertreter der myogenen Theorie unter den Physiologen angesehen werden. Legt man zwischen Herz und Hohlvenensinus eine Ligatur (die sogen. erste Stanniusche Ligatur), so steht das Herz, wie die Anhänger der neurogenen Theorie sagen, durch Reizung der Hemmungsganglien still. Engelmann widerlegt diese Anschauung, gegen die ja auch der Umstand spreche, dass Atropin den Stillstand nicht eher beseitige, als er auch ohne Atropin schwindet. Engelmann glaubt dieses — nicht immer eintretende — spontane Widerschlagen auf Entwicklung automatischer Reize im Herzstumpfe beziehen zu können, die von den Brückenfasern im Hisschen Atrioventrikulartrichter ausgehen. Diese auf embryonaler Stufe stehenden Muskelfasern haben nämlich nach Engelmann die doppelte Aufgabe, erstens bei normalem Herzen den Reiz zum Schlagen vom Vorhof zur Kammer zu übertragen, aber mit beträchtlicher Verlangsamung (woher sie Gaskell Blockfasern nennt), und zweitens bei fehlenden Sinusimpulsen für sich den Ausgangspunkt einer jetzt erst in Kraft tretenden automatischen regelmässigen Herzthätigkeit zu bilden. Nach Engelmanns Schüler Lohmann[5]) haben auch beim Warmblüter die Brückenfasern des Hisschen Bündels diese Doppelaufgabe. Auch hier schläft die Automatie dieser Brückenfasern ähnlich wie das autolytische Enzym aller Körperzellen unter normalen Verhältnissen; die Automatie erwacht aber bei Schildkröten und Warmblütern z. B. beim Wegfall der Sinusimpulse infolge energischer Vagusreizung. Einmal erwacht steigt sie all-

[1]) Alex. Piotrowski, Unters. über das Verhalten der Nervenfasern in der abgeklemmten Herzspitze. Diss. Rostock 1906.

[2]) E. de Cyon, Les nerfs du coeur. Paris 1905, avec 45 fig. (viel Lit.).

[3]) F. B. Hofmann, Arch. An. u. Phys. Jg. 1902, p. 54; Schm. Jb. Bd. 281.

[4]) Ph. W. Engelmann, Das Herz und seine Thätigkeit im Lichte neuerer Forschung. Festrede. Berlin 1903. — Derselbe, Myogene Theorie u. Innervation des Herzens. Abdr. aus Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts, Lief. 104. Berlin 1903. — Derselbe, Der Versuch von Stannius, seine Folgen und deren Deutung. Arch. An. u. Phys. 1903, p. 505.

[5]) A. Lohmann, Arch. An. u. Phys. Jg. 1904 u. Suppl.

mählich an. Erkrankung, Vergiftung, Abklemmung oder Durchschneidung der Hisschen Brückenfasern veranlasst den nach vielen Richtungen hin wichtigen Symptomenkomplex, welchen man Herzblock[1]) nennt. — Für die myogene Theorie des Herzschlags auch der Wirbeltiere spricht, dass das Herz mancher wirbellosen Tiere überhaupt keine Ganglienzellen besitzt. Langendorff hat jedoch mit Recht wiederholt darauf aufmerksam gemacht, dass man aus dieser scheinbaren Thatsache nicht zu weitgehende Schlüsse ziehen darf. Carlson[2]), welcher sich sehr eingehend mit den Herzen verschiedener Wirbellosen (Mollusken, Arthropoden, Arachniden) neuerdings beschäftigt hat, hat bei Limulus die Abhängigkeit der Herzthätigkeit von gewissen Nerven sicher darthun können. Er fand sogar hemmende Fasern, welche durch Atropin, Nikotin, Kurare gelähmt werden. Auch Beschleunigungsfasern vermochte er nachzuweisen. Es kann somit als erwiesen betrachtet werden, dass keineswegs in jeder Gruppe der Wirbellosen das Herz der Nerven entbehrt. Ein zu physiologischen und pharmakologischen Versuchen vorzüglich geeignetes sicher nervenloses Herz besitzt nach Straub[3]) die Meerschnecke Aplysia, an der ich auch eigene Erfahrungen (vergl. meine S. 750 mitgeteilten Kurven) zu sammeln Gelegenheit hatte. Die Erregungsleitung ist an diesem Herzen, wie Straub durch Abklemmungsversuche und mikroskopische Untersuchung beweisen konnte, ausschliesslich myogen. Auch um die pharmakologische Methodik des Selachierherzens hat sich Straub[4]) verdient gemacht.

O. Frank[5]) hat seinerzeit die Herzthätigkeit rein mechanisch nach den Prinzipien zergliedert, welche Fick für die Thätigkeit des Skelettmuskels aufgestellt hat. Frank hat weiter die Terminologie der Muskelmechanik des Herzens den Beziehungen der mechanischen Momente der Ruhe zu denen der Thätigkeit angepasst. Es ergab sich, dass für den Herzmuskel ebenso wie für den Skelettmuskel die Spannung in der Ruhelage massgebend ist für den Grad der Thätigkeit in den beiden mechanischen Grenzfällen, der Thätigkeit unter Verkürzung ohne Spannungsveränderung (isotonische Zuckung) und der unter Spannungsänderung ohne Verkürzung (isometrische Zuckung). Die Beziehung der Verkürzungsgrösse (gemessen am Pulsvolumen) zur Grösse der Ruhebelastung (Anfangsspannung, Füllung) für alle möglichen Werte der letzteren nennt Frank die „Dehnungskurve der isotonischen Maxima" und die der Spannung zur Ruhebelastung die „Dehnungskurve der isometrischen Maxima". Die Beziehung der Ruhelänge der einzelnen Muskelelemente zur jeweiligen Anfangsspannung, die beim Skelettmuskel die „Dehnungskurve des ruhenden Muskels" ausdrückt, lässt sich beim rhythmisch thätigen

---

[1]) Retzer, Arch. f. An. u. Phys. 1904, p. 1. — Bräuning, ebenda 1904, p. 9. — Humblet, Arch. internat. de Physiol. **1**, 1904, p. 278. — Jos. Erlanger, Cbl. f. Phys. 1906, Nr. **1**.

[2]) A. J. Carlson, Americ. Journ. of Phys. **12**, 1904, p. 55, 67, 471; **13**, 1905, p. 217.

[3]) W. Straub, Pflüg. Arch. Bd. **86**, 1901, p. 604 u. Bd. **103**, 1904, p. 429. — Derselbe, Beiträge zur phys. Methodik mariner Tiere. I. Aplysia. Abdr. aus Mitt. aus der zool. Station zu Neapel Bd. **16**, 1904, H. 4 (mit Abb.).

[4]) Z. f. Biol. Bd. **42**, 1901, p. 363.

[5]) Z. f. Biol. Bd. **32**, 1895, Bd. **35**, 1897 u. Bd. **41**, 1899.

Herzmuskel nicht erlangen; Frank hat an ihrer Stelle die Beziehung der maximalen diastolischen Füllung zur Anfangsspannung, ausgedrückt durch die „Dehnungskurve der isotonischen Minima“ gesetzt. Die natürliche Thätigkeit des Ventrikels erfolgt als Kombination der eben mitgeteilten Beziehungen; sie beginnt isometrisch und endet isotonisch. Unter Anlehnung an die Terminologie der Muskelmechanik verläuft demnach die natürliche Zuckung des Ventrikels als „Unterstützungszuckung“, wobei das unterstützende Moment die Aortenklappen sind, die in der Diastole den Blutdruck von den Ventrikelwänden absperren. Die gegenseitigen Beziehungen zwischen Druck und Volumen bei dieser Art von Zuckungen sind verwickeltere; Frank konnte indessen darthun, dass die diese Beziehungen repräsentierende „Dehnungskurve der Maxima der Unterstützungszuckung“ zwischen den Dehnungskurven der isotonischen und isometrischen Maxima verlaufen muss. Frank[1]) und später Straub[2]) haben diese Betrachtungsweise und Untersuchungsweise auch auf das unter der Einwirkung von Giften stehende Herz ausgedehnt. Ich möchte zu dieser muskulomechanischen Umrechnung der Herzarbeit nicht zu erwähnen unterlassen, dass es nach L. Brauer[3]) klinische Erfahrungen giebt, welche gebieterisch dazu zwingen, der Herzmuskulatur für eine bestimmte Phase der Diastole eine aktive Thätigkeit zuzuschreiben. Gerade für die Herzen, welche wir ärztlich mit Mitteln zu beeinflussen suchen, hat dies Bedeutung. Im Nachstehenden wird die Frank-Straubsche Nomenklatur mit Rücksicht auf allgemeine Verständlichkeit noch keine Anwendung finden.

Nach Engelmann bezeichnet man Einflüsse, welche die Kraft der Herzkontraktionen ändern, inotrope, solche welche die Frequenz ändern, chronotrope, solche welche die Anspruchsfähigkeit für Reize ändern, bathmotrope, und solche, welche das Reizleitungsvermögen ändern, dromotrope. Ein den Herzschlag verlangsamendes und verstärkendes Mittel wirkt danach also negativ chronotrop und positiv inotrop. Alle in positivem Sinne erfolgenden Wirkungen werden nach Gaskell augmentatorische, alle entgegengesetzten als inhibitorische bezeichnet. Für jeden der acht verschiedenen Einflüsse nimmt Engelmann besondere Nervenfasern an. Die vier augmentatorischen Einflüsse gelangen ausschliesslich oder doch vorwiegend auf dem Wege des Sympathikus, die inhibitorischen auf dem Wege des Vagus zum Herzen. Auch diese durchaus rationellen Ausdrücke werden im Nachstehenden noch nicht angewandt werden.

Für die Methodik der Versuche am überlebenden Kalt- und Warmblüterherzen ist die Benützung einer das Blut ersetzenden Nährlösung, über die ich Bd. I, S. 177 und 182 gesprochen habe, von grösster Wichtigkeit. Ueber die verschiedenen die Ringersche Lösung charakterisierenden Salze, welche also doch bei jedem beliebigen Herzversuche immer mit in Aktion treten, hat man neuerdings eingehende Studien angestellt. Dass Kalcium-Ionen anwesend sein müssen, ist unzweifelhaft, denn beim Weglassen derselben aus der

---

[1]) Sitz.-Ber. der Ges. f. Morph. u. Phys. zu München Jg. 1897, H. 1.

[2]) Arch. exp. P. Bd. **45**, 1901, p. 346; Z. f. exp. P. u. Ther. Bd. 1, 1905.

[3]) Untersuchungen am Herzen. Wiesbaden 1904. Mit 4 Tafeln. Abdr. aus Verh. d. XXI. Kongr. f. inn. Med. zu Leipzig 1904.

Ringerschen Lösung stellt das Herz nach Hueck[1]) sofort seine Thätigkeit ein, beginnt sie aber bei Zufügung solcher. Howell erblickt in ihnen den inneren Herzreiz selbst. Ihm gegenüber behauptet J. Loeb und seine Schule, dass die Natrium-Ionen den inneren Herzreiz abgeben, und dass das Kalcium nur die Bedeutung hat, die Giftigkeit der Natriumsalze zu dämpfen. Alle Experimentatoren, welche den das Herz zu rhythmischer Thätigkeit befähigenden Salzen eine wahre Reizwirkung zuschreiben, sind wohl der Meinung, dass es sich dabei um eine Wirkung der Kationen, d. h. der Ca- und Na-Ionen handelt. Im Gegensatz dazu vertritt Benedikt[2]) die Meinung, dass die Kationen lediglich die Aufgabe haben, dem Herzmuskel einen so hohen Grad von Tonus zu verleihen, dass er auf Reize zu reagieren befähigt wird. Den eigentlichen die Herzthätigkeit wachrufenden Reiz sollen nach ihm die Anionen ausüben. Auf diese Weise glaubt Benedikt sich die Wirkung von Na_2CO_3, von O_2 etc. auf das mittels Kochsalzdurchströmung erschöpfte Herz erklären zu müssen. Langendorff kritisiert diese Arbeit mit den Worten: „Ob aber nicht vielleicht weder die Anionen noch die Kationen Herzmuskelreize bilden, sondern beide nur Bedingungen zur Entfaltung und Wirksamkeit der inneren dissimilatorischen Herzreize sind, diese Frage legt sich der Autor nicht vor". Bei Versuchen, welche Gross[3]) unter Hering über die Bedeutung der Komponenten der Ringerschen Lösung angestellt hat, ergab sich, dass Kalcium in Form des $CaCl_2$ die Herzaktion mehr verstärkt als beschleunigt, was auch Langendorff behauptet. Kalium in Form des KCl bewirkte bei kleiner Dose Abnahme von Zahl und Stärke der Pulse, bei grösseren diastolischen Herzstillstand und Herabsetzung oder Aufhebung der Erregbarkeit. Durchleitung von kalciumfreier Ringerlösung beschleunigte und verstärkte anfangs den Herzschlag, führte aber später bei unvollkommener diastolischer Erweiterung zur Verkleinerung der Pulse. Vermehrung des Chlornatriums schwächte vorübergehend den Herzschlag und zwar nicht nur durch chemische Einflüsse, sondern auch wegen der durch den Zusatz herbeigeführten Hypertonie. Kochsalzfreie Ringerlösung war nicht fähig den Herzschlag zu unterhalten und schädigte das Herz erheblich. Verstärkend wirkte die Vermehrung des Natriumbikarbonats. Auch Natriumhydroxyd und Natriumkarbonat wirkten ähnlich, schädigten aber zugleich, wie Langendorff schon durch Rusch hatte feststellen lassen. Durchleitung einer alkalifreien d. h. neutralen Ringerlösung ergab allmähliche Abnahme der Herzthätigkeit, die durch normale Lösung wieder beseitigt wurde. Freie Kohlensäure hatte selbst in kleiner Dose stets eine Schwächung und Verlangsamung, Sättigung der Lösung mit CO_2 Stillstand und Unerregbarwerden des Herzens zur Folge. Den Nutzen des $NaHCO_3$ sieht er in Neutralisierung saurer Stoffwechselprodukte. Dass Zusatz kleiner Mengen von Traubenzucker, wie Locke empfohlen hat, wenigstens bei Dauerversuchen wünschenswert ist, dafür spricht, dass Joh. Müller[4]) bei gleichzeitiger Sättigung

[1]) Langendorff & W. Hueck, Pflüg. Arch. Bd. **96**, 1903, p. 473.
[2]) S. R. Benedict, Americ. Journ. of Physiol. **12**, 1904, p. 192.
[3]) Pflüg. Arch. Bd. **99**, 1903, p. 264. Vergl. W. H. Howell, Americ. Journ. of Phys. **6**, 1901, p. 181 (über dasselbe).
[4]) Z. f. allgem. Phys. Bd. **3**, 1903, p. 282.

mit Sauerstoff den Zucker allmählich schwinden sah. Der Verbrauch betrug für ein Katzenherz binnen 2 Stunden 56 mg und binnen 3½ Stunden 92 mg. Das arbeitende Herz verbraucht eben wie jeder arbeitende Muskel Traubenzucker. Galaktose und Rhamnose konnten bei Versuchen von Locke den Traubenzucker nicht ersetzen. Bildung von Milchsäure aus dem Traubenzucker konnte weder Locke noch Müller nachweisen. Den günstigen Einfluss des zugesetzten Traubenzuckers auf die Energie der Herzarbeit sah Locke bei einem Traubenzuckergehalt von 0,001%—1,0%. Da normale Herzen Glykogen enthalten, so ist denkbar, dass beim Fehlen des Zuckers in der Ringerlösung das Glykogen seine Stelle vertritt. Thatsache ist, dass auch ein glykogenfrei gemachtes Herz noch schlagen kann, und dass es bestrebt ist, seinen Glykogengehalt rasch wieder zu ersetzen.

Von methodischen Arbeiten über Durchströmung des isolierten Warmblüterherzens liegen mehrere vor; ich verweise z. B. auf die von Heymans & Kochmann[1]) sowie auf die von Deneke[2]). Während Deneke sich ganz an die Langendorffsche Methode hält und mit Hilfe derselben auch das Menschenherz hat wieder beleben können, schalten Heymans & Kochmann einfach das herausgeschnittene Herz von Hund, Katze oder Kaninchen zwischen Arteria Carotis und Vena jugularis communis eines anderen Tieres gleicher Art. Bei den Versuchen nach der Langendorffschen Methode kann man, wie Gottlieb und seine Schüler thun, in den leeren linken Ventrikel einen Gummiballon einschieben und dessen Kontraktionen aufschreiben. Oder man kann an der Spitze des Herzens einen Haken einsetzen, welcher einen Schreibhebel in Bewegung setzt, wie dies in der schematischen Figur in Bd. I, S. 181 dieses Lehrbuchs angedeutet ist. Auf Erweiterung oder Kontraktion der Koronargefässe schliesst man aus den in der Zeiteinheit aufgefangenen durchgeströmten Flüssigkeitsmengen, wie dies z. B. Oswald Loeb[3]) unter Gottlieb und Kakowski[4]) in meinem Institute gethan haben.

Zwei zusammenfassende klinische Vorträge über Pulsverlangsamung und Pulsbeschleunigung, die ich nicht unerwähnt lassen möchte, stammen von Edm. Neusser[5]).

1. Digitalin und Digitoxin.

Botanisches. Der rote Fingerhut, Digitalis purpurea L. (Scrophulariaceae), enthält in allen Teilen, namentlich aber in den Blättern und in den Samen arzneilich brauchbare und bei grösseren Dosen erheblich giftige Stoffe. In Fig. 138 sehen wir einen blühenden Stengel der Pflanze (1) und ein Blatt (2); Fig. 139 zeigt die abgezogene Epidermis des Blattes mit Spaltöffnungen, spitzen Gliederhaaren, einem länger gestielten Drüsenhaare (d) und einem kürzer gestielten. Die Pflanze ist

---

[1]) Arch. internat. de Pharmacod. **13**, 1904, p. 379.
[2]) M. m. W. Jg. 1905, p. 1748.
[3]) Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 64.
[4]) Arch. internat. de Pharmacod. **15**, 1905, p. 21.
[5]) Ausgewählte Kapitel der klinischen Symptomatologie und Diagnostik. Erstes Heft: Bradykardie und Tachykardie. Wien 1904.

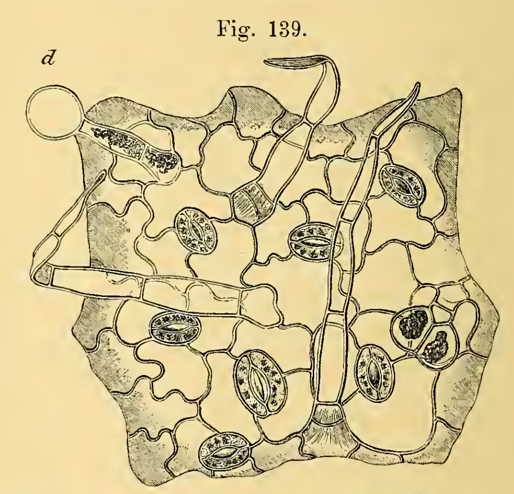
durch ganz Westeuropa bis Südskandinavien und auf Corsica und Sardinien verbreitet, aber nur stellenweise, besonders in Bergwäldern an lichten Stellen auf Basalt und Porphyr der Mittelgebirge. Sie ist zweijährig und entwickelt im ersten Jahre nur eine grosse Rosette von bodenständigen Blättern. Diese verschmälern sich ziemlich bald in den geflügelten bis 25 cm langen kantigen Blattstiel. Die Spreite ist stumpf eiförmig und erreicht eine Länge von 35 cm und eine Breite von 17 cm. Sie sind schwach behaart. Im zweiten Jahre entwickelt sich der bis 2 m hohe meist einfache filzig behaarte Blätter und Blüten produzierende Stengel. Die Stengelblätter sind alternierend, oberseits kurzhaarig, unterseits graufilzig. Die unteren Blätter sind gestielt. Besonders längs der sehr charakteristisch spitzwinklig verlaufenden hervortretenden Nerven stehen die Haare bei wild gewachsenen Exemplaren meist dicht gedrängt, während sie bei Kulturexemplaren fast ganz fehlen können.

Fig. 138.



Digitalis purpurea.

Fig. 139.



Epidermis des Digitalisblattes mit Spaltöffnungen, 3 spitzen Gliederhaaren und 2 Drüsenhaaren.

Die Blätter unserer deutschen Apotheken sollen von wildwachsenden Exemplaren stammen und zwar sollen es durchaus Stengelblätter, also Blätter des zweiten Jahres sein, weil diese wasserärmer sind und sich daher leichter trocknen lassen. In Holland sollen umgekehrt nur die Blätter von Kulturpflanzen benützt werden. Ueber den feineren Bau muss ich auf pharmakognostische Werke verweisen. Nur so viel muss auch der Arzt wissen, dass man noch im pulverisierten Zustande die Digitalisblätterreste am Fehlen der Oxalatkrystalle, an den Wasserspalten der Blattzähne, am Verlauf der Nerven und an der Anwesenheit der Haare erkennen kann. Ohne Mühe unterscheidet man unter dem Mikroskope die spitz endenden Gliederhaare, die mehrgliedrigen Drüsenhaare mit einzelligem Köpfchen und die ganz kurzen Haare mit zweizelligem Köpfchen (in Fig. 139 ganz rechts).

Chemisches. Zur Verarbeitung in chemischen Fabriken kommen nicht etwa nur die Blätter sondern auch die Samen unserer Pflanze. Ueber die Verteilung der uns interessierenden Stoffe in der Pflanze gehen die Ansichten auseinander. Zunächst ist ein teils amorphes teils krystallinisches, glykosidisches, in Aether unlösliches Saponin zu nennen, welches als Digitonin $C_{54}H_{92}N_{28}$ bezeichnet wird und sich in jeder Beziehung den S. 744 besprochenen Saponinsubstanzen anschliesst. Während Cloëtta und Keller beide Modifikationen des Digitonins in den Blättern fanden, tritt Kiliani (1905) dafür ein, dass die Blätter höchstens Spuren von Digitonin enthalten, die Samen aber reichlich. Bei hydrolytischer Spaltung liefert das Digitonin das dem Sapogenin ähnliche Digitogenin sowie ein Gemisch von Glukose und Galaktose.

Als **Digitoxin** bezeichnete Schmiedeberg einen von ihm aus den Blättern abgeschiedenen ungemein giftigen Stoff, der nach Kiliani die Formel $C_{34}H_{54}O_{11}$ hat und glykosidisch ist, während Schmiedeberg die Glykosidnatur noch heute bestreitet. Er ist in Wasser ganz unlöslich, löst sich in Alkohol, Chloroform, aber nicht in Aether und lässt sich daher auch nicht mit Aether ausschütteln. Mir ist wohl bekannt, dass man das Digitoxin auch als ätherlöslich, ja durch Aether ausschüttelbar bezeichnet hat; nach Keller und nach Panchaud wird aber gerade Aether benutzt, um es aus der Chloroformlösung auszufällen. Nach Petit & Polonowski ist das Digitoxinum crystallisatum identisch mit dem Digitaline crystallisée Nativelle des französischen Handels. Er lässt sich aus Methylalkohol-Chloroform umkrystallisieren. Ein solches Präparat kommt als Digitoxinum crystallisatum Merck in den Handel und ist von konstanter Zusammensetzung und Wirkung. Die Zerlegung des Glykosides geht am besten unter Einwirkung von alkoholischer Salzsäure vor sich und liefert Digitoxigenin und den Zucker Digitoxose. Schmiedeberg konnte durch unvollkommene Zerlegung, also noch ohne Zuckerabspaltung, ein Zersetzungsprodukt darstellen, das Toxiresin, welches in die Gruppe der Hirnkrampfgifte, also neben Pikrotoxin, gehört und deshalb schon S. 1095 erledigt wurde. Das Toxigenin von Kiliani ist ohne Wirkung. Der Digitoxingehalt der frisch getrockneten Blätter schwankt zwischen 0,1—0,6%; am höchsten ist er im Juli bei wildgewachsenen Pflanzen, wo wir 0,25—0,30% als Durchschnittswert annehmen dürfen. Beim Lagern der Blätter geht die Wirkungsintensität und nach einigen Autoren auch der Gehalt an Digitoxin binnen Jahresfrist aber wesentlich zurück. Das Digitoxinum crystallisatum wird, wie ich zuerst angegeben habe und wie Cloëtta bestätigt hat, durch Anwesenheit von Digitonin in Wasser etwas löslich. Als Digitoxinum amorphum solubile bezeichnet Cloëtta ein nach nicht bekannt gegebenem Verfahren gewonnenes „Isomeres des Digitoxinum crystallisatum“; die wässrige Lösung desselben, welche im Kubikcentimeter 0,3 mg Substanz enthält und an Stärke der Wirkung 0,19 Blattpulver entsprechen soll, kommt als Digalen in den Handel. Nach Cloëtta findet sich Digitoxin auch in den Samen, während Kiliani dies bestreitet.

Das Wort **Digitalin** wird in weiterem und engerem Sinne gebraucht. Im weiteren Sinne bezeichnet es alle möglichen aus

den Blättern und Samen des Fingerhutes dargestellten wirksamen oder wenigstens für wirksam gehaltenen Handelspräparate, die durch Zusätze, wie Digitaline Homolle, Digitaline Nativelle, Digitalinum germanicum, unterschieden wurden. Auf diese einzugehen ist hier nicht der Ort. Das uns hier lediglieh interessierende **Digitalin im engern Sinne** kommt als Digitalinum verum oder crystallisatum Kiliani $C_{35}H_{56}O_{14}$ in den Handel. Es ist nach Schmiedeberg chemisch und pharmakologisch identisch mit dem seinerzeit von ihm dargestellten Glykoside Digitalin und ist der wesentliche Bestandteil des in Frankreich viel benutzten Digitalins von Homolle & Quévenne. Es ist leicht löslich in Alkohol, gar nicht in Chloroform, wenig in Aether und kaum in Wasser löslich. Beim Kochen der alkoholischen Lösung mit sehr verdünnter Salzsäure wird es nach Kiliani in Digitaligenin und zwei Zuckerarten, Glukose und Digitalose, zerlegt. Diese Spaltungsprodukte sind unwirksam. Als Digitaliresin bezeichnet Schmiedeberg ein dem Toxiresin analog, alse pikrotoxinartig wirkendes und daher schon S. 1095 erwähntes Zersetzungsprodukt des Digitalins. Das Digitalinum verum findet sich nach Kiliani nur in den Samen, nach Cloëtta spurweise aber auch in den Blättern.

Als **Digitalein** bezeichnet Schmiedeberg ein Digitalinum solubile, welches sich nur durch seine Wasserlöslichkeit vom Digitalinum verum unterscheidet. Es findet sich, wie ich glaube, sowohl in den Blättern als in den Samen und bedingt nach Boehm hauptsächlich die Wirksamkeit des Digitalisblätterinfuses. Kiliani hält es für ein Gemisch. Es hat physikalisch ungemeine Aehnlichkeit mit den Saponinsubstanzen und schäumt daher wie diese stark und zersetzt sich in wässeriger Lösung unter Sauerwerden rasch. Die Handelspräparate des Digitaleins enthalten meist reichlich Digitonin.

Von sonstigen Bestandteilen der Digitalispflanze seien wenigstens dem Namen nach genannt das Digitophyllin, Digitasolin, Digitalacrin, Digitalosmin, Digitalsäure, Digitaleinsäure, Antirrhinsäure, Digitoflavon, Luteolin, Inosit sowie eine Oxydase. Vielleicht bedingt letztere die rasche Abnahme der wirksamen Substanzen beim Aufheben der Digitalisblätter. Von einigen Seiten wird behauptet, dass auch die Riechsubstanzen der Fingerhutblätter, welche chemisch noch unerforscht sind, an der arzneilichen und toxischen Wirkung der Droge Anteil haben, und dass deren Verlust beim Lagern der Droge die Wirkungsintensität geringer mache.

Aet. u. Stat. Bei Haustieren kamen durch digitalishaltiges Heu mehrfach Vergiftungen vor, so namentlich in einem Falle eine Massenverg. von 70 Pferden. Die den Menschen betreffenden meisten in der Lit. beschriebenen und zahlreiche nicht beschriebene Fälle von Digitalisvergiftung waren arzneiliche und kamen dadurch zu stande, dass 1. entweder die Droge ausnahmsweis viel Wirksames enthielt oder 2. in zu grosser Dose verschrieben bezw. 3. gegen Willen des Arztes zu reichlich genommen worden war; 4. dadurch, dass die Stärke der Arznei zunächst die richtige war und auch das Einnehmen vorschriftsmässig erfolgte, dass aber Atherom vorhanden war (so in 2 letal verlaufenen Fällen von Dauby) oder 5. dadurch, dass sogen. kumulative Wirkung eintrat. — Nur wenige Fälle kommen auf wissenschaftliche

Selbstversuche (Koppe), Militärbefreiungsversuche (im rheinisch-westfälischen Industriebezirk). Von Selbstmordversuchen kenne ich nur den älteren von Jeanton berichteten durch Digitalistinktur und einen neueren, von Vogel beschriebenen, der einen jungen Apotheker betraf, welcher einen Kaffeelöffel voll Digitalin eingenommen hatte. Eine letzte kleine Gruppe betrifft Zersetzung siruphaltiger Digitalisinfuse im Sommer durch Bakterien oder Pilze, wobei Digitaliresin oder Toxiresin gebildet werden und krampferregend wirken kann. Früher mag es vorgekommen sein, dass auch die von den Kräuterweibern in die Apotheken abgelieferten Digitalisblätter manchmal tagelang feucht gelegen hatten und dadurch reich an Zersetzungsprodukten der wirksamen Glykoside waren; neuerdings legt man mit Recht grossen Wert auf schnell und sorgfältig getrocknete sowie trocken und luftdicht verschlossen aufbewahrte Ware.

Wirk. Wir können Digitoxin, Digitalin, Digitalein sowie die sämtlichen weiter unten zu nennenden Stoffe der Digitalingruppe hier gleich auf einmal besprechen und brauchen dann später nur die Abweichungen vom typischen Bilde, welche einzelnen zukommen, namhaft machen. Auf den tiefen Konflikt der Anschauungen über das Wesen der Digitalinwirkung in Bezug aufs Herz, welcher zwischen Schmiedeberg und seiner Schule einerseits und Frank und seinen Anhängern andererseits besteht, kann ich hier nicht eingehen. Es genüge, mich dahin ausgesprochen zu haben, dass er namentlich durch Straub endgültig gegen Schmiedeberg entschieden zu sein scheint. — Den meisten Stoffen unserer Gruppe kommt eine lokalreizende Wirkung zu, die sich bei subkutaner Einspritzung in Brennen, Schmerzen, Rötung, Schwellung und steriler Eiterung ausspricht. Bei innerlicher Darreichung grösserer Dosen führt sie zu Uebelkeit, Erbrechen, Leibschmerzen, Durchfall. Selbst am isolierten Herzen ist sie bei äusserlicher Applikation als Reizung vom Pericardium viscerale aus und bei innerlicher als Reizung vom Endocardium aus nachweisbar. Eine zweite allgemeine Wirkung unserer Stoffe bezieht sich auf die Wandungen der Gefässe. Sie ist, wie ich fand, unabhängig vom vasomotorischen Centrum und ist daher auch noch z. B. im abgeschnittenen Kuhfuss und am Frosch, dessen Gehirn und Rückenmark beseitigt ist, sicher nachweisbar. Sie ist das Analogon der Reizwirkung vom Endocard aus und führt zu einer beträchtlichen Verengerung sehr ausgedehnter Gefässprovinzen. Eine Steigerung der genannten Wirkung besteht in einer Veränderung der Muskelsubstanz des Herzens und zwar in erster Linie des linken Ventrikels aller Warmblüter, sowie des gemeinsamen Ventrikels beim Frosch. Sie lässt sich in ihren toxischen Stadien sehr gut am überlebenden Herzen studieren und besteht nach Straub dem Wesen nach in einer allmählichen Schrumpfung der Ventrikelmuskelzellen mit schliesslicher grober Veränderung ihres physikalischen wie ihres makro- und mikroskopischen Verhaltens. Auch im ersten Stadium dieser Wirkung ist die absolute Kraft des normalen Herzmuskels im Gegensatz zu der gewöhnlich von uns Aerzten vom Krankenbett her mitgebrachten Vorstellung keineswegs gesteigert. Auch die Erregbarkeit des Herzmuskels ist im ersten Stadium nicht gesteigert, sondern wird im Gegenteil bald herabgesetzt. Dies hat zur Folge, dass der

Ventrikel sehr bald auf Halbrhythmus übergeht, d. h. auf den ersten an ihn gelangenden Reiz zum Schlagen noch nicht reagiert, sondern infolge herabgesetzter Inanspruchsfähigkeit erst auf den zweiten. Es besteht jetzt eben eine Verlängerung der refraktären Periode. Diese ist für sämtliche Glieder der Digitalingruppe typisch. Sie ist als ein besonderer, in der spezifischen Organisation der Herzmuskelzellen begründeter Ausdruck der durch diese Gifte bewirkten allgemeinen absteigenden Aenderung der Erregbarkeit dieser Zellen aufzufassen. Infolge dieser Erregbarkeitsherabsetzung verfällt je eine um die andere der vom Vorhof her ankommenden Erregungen dem Schicksal eines unwirksamen Extrareizes. Damit gleichzeitig tritt eine grössere Ausnutzung der Herzkraft im Sinne der Steigerung des Puls- oder Schlagvolumens ein. Diese Vermehrung der Auswurfmenge ist nicht nur am Williamsschen Apparate sondern auch am überlebenden Warmblüterherzen wie endlich auch am Herzen im warmblütigen Tiere (mittels des Kardiometers) nachweisbar. Da sie schon vor Eintritt des Stadiums der Pulsverlangsamung und trotz Atropin nachweisbar ist, müssen wir im ersten Stadium der Wirkung kleiner Dosen bei unseren Patienten eine bessere Ausnutzung der Systole und Diastole annehmen, die sich auch in den von Loeb & Magnus gelieferten Herzdurchschnitten ausspricht. Da aber, wie wir vorhin sahen, das Gefässsystem sich verengt hat, muss, falls man nicht am isolierten Herzen sondern am ganzen Tier arbeitet, der Blutdruck und die Strömungsgeschwindigkeit in den Gefässen beträchtlich steigen. Bei Menschen mit Atherom muss dies unter Umständen zu Ruptur des Gefässrohrs an den rigiden Stellen führen. Noch unerwähnt blieb bisher eine letzte Kardinalwirkung aller unserer Stoffe, die sich auf das Vaguscentrum bezieht und in einer anfänglichen Reizung und späteren Lähmung desselben besteht. Das Stadium der Vagusreizung führt ebenfalls zu Pulsverlangsamung, die sich zu der vom Herzmuskel selbst ausgehenden addiert und daher sehr beträchtlich werden kann. Im Stadium der Vaguslähmung steigt die Pulsfrequenz wieder und zwar über die Norm; nach Cushny handelt es sich dabei, was den Herzmuskel anlangt, um eine vermehrte Reizbarkeit desselben. Sehr bald wird in diesem Stadium die Arbeit des Herzmuskels unregelmässig, es kommt zu sogenannter Herzperistaltik und beim Kaltblüter zu Stillstand in Systole, die nur bei Füllung der Kammer unter stärkerem Druck zeitweise noch einer Serie von Schlägen Platz macht. — Die Angabe von Openchowski, dass beim Warmblüter der rechte Ventrikel an der Wirkung der Digitalis unbeteiligt sei, wurde von Cushny widerlegt. Openchowski will auch eine Verengung der Gefässe des Lungenkreislaufs durch Digitalis nicht zugeben. Was die Koronargefässe anlangt, so werden sie namentlich von Digitoxin, aber auch von Digitalin, Digitalein und Strophanthin nach Kakowski verengt, während sie von Koronillin und Adonidin nach demselben Autor erweitert werden. Auch die Wirkung auf die Körpergefässe ist nicht bei allen Stoffen unserer Gruppe dieselbe. Nach Gottlieb & Magnus verengt Digitoxin alle Gefässprovinzen, während Digitalin hauptsächlich das Splanchnicusgebiet verengend beeinflusst und daher die Körperperipherie indirekt hyperämisch macht. Auch die Blutbahn im Gehirn wird nach den genannten Autoren durch Digitoxin verschmälert,

durch Strophanthin aber verbreitert. Der Musculus Sphincter der Vogelpupille wird bei lokaler Applikation der Mittel unserer Gruppe nach H. Meyer erst erregt, wodurch Verengerung entsteht, und sodann wochenlang gelähmt, welches Stadium einer Erweiterung entspricht. Die Skelettmuskeln werden bei allen Patienten, welche einige Zeit grosse Digitalisdosen nötig haben, merkbar geschwächt. Die Kohabitation fällt solchen Patienten sehr schwer. Die Schwächung der Skelettmuskulatur zeigt auch der Froschversuch. Man hat zu wiederholten Malen versucht, wohl in der Voraussetzung, Digitalis wirke auf die Wärmeabgabe steigernd, Digitalis als Mittel gegen Fieber anzuwenden; diese Entfieberung wurde thatsächlich, aber meist nicht direkt von unserm Mittel bewirkt, sondern nur indirekt durch künstlichen Kollaps herbeigeführt. Auf isolierte rote Blutkörperchen wirken Digitalin, Digitoxin, Digitalein, Helleborein etc. hämolytisch. Diese störende Nebenwirkung kommt jedoch bei der Kleinheit der für das Herz nötigen Dose bei unsern Mitteln therapeutisch gar nicht in Betracht. Die kumulative Wirkung unserer Substanzen suchte Alb. Fraenkel durch Versuche an Katzen zu ergründen. Er fand dass die Kumulation nicht etwa umgekehrt proportional der Löslichkeit der Substanzen ist, sondern von dem Festigkeitsgrade der Verankerung der Mittel im giftempfindlichen Gewebe abhängt. Die Schnelligkeit, mit der die Wirkung eintritt, geht dagegen natürlich der Löslichkeit parallel. Nach Strophanthin lässt sich die Kreislaufswirkung nach einer therapeutischen Dose genanntem Autor zufolge schon nach wenigen Stunden nachweisen, nach Digitalin in gleichwertiger Gabe dauert ihr Eintritt über 24 Stunden und nach Digitoxin bis über 60 Stunden. Vergleichende Versuche über die Stärke der Wirkung verschiedener Substanzen unserer Gruppe auf gleichgrosse Temporarienherzen machte Hedbom. Die bei subkutaner Injektion nötige Dose zur Herbeiführung der Dauersystole betrug in Tausendsteln eines Milligramms ausgedrückt beim Antiarin nur 4, beim Ouabain 13, bei Strophanthin 25, beim Echujin 100 und beim Digitoxin 1000, d. h. ein ganzes Milligramm. Eskulentenherzen waren gegen Antiarin 10 bis 20mal weniger empfindlich.

Sympt. Nach Focke zerfallen die beim Menschen als Zeichen einer akuten Digitalisvergiftung auftretenden Sympt. in drei Gruppen. Die erste Gruppe umfasst gastrointestinale Störungen, die nur zum Teil auf lokaler Reizwirkung beruhen, zum andern Teil aber resorptiver Natur sind und also ebenso auch bei intravenöser Einspritzung eintreten würden. Hierher gehören Nausea, Schwindel, Würgen, Erbrechen, Empfindlichkeit des Leibes, unregelmässiger oft angehaltener Stuhl. Bei Menschen mit Idiosynkrasie gegen Digitalis kommt es jedoch, wie ich wiederholt habe feststellen können, zu typischem Brechdurchfall. Bei chronischer Verg. tritt das Erbrechen zurück, doch fehlen nach Focke niemals Gastritis, Leibschmerz, Uebelkeit, Foetor, belegte Zunge und Appetitlosigkeit. Was die zweite Symptomgruppe anlangt, so bezieht sie sich auf Zirkulationsstörungen. Der Puls ist wenigstens zu Anfang gespannt, ja drahthart. Die Pulskurve zeigt nach der Digitalisinjektion bei Tieren und Menschen eine charakteristische Veränderung. Diese betrifft einerseits

die Grösse der Hauptwelle oder primären Welle, andererseits die Lage der Nebenwellen oder sekundären Wellen. Die erste sekundäre Welle prägt sich deutlicher aus; sie rückt näher an den Gipfel der Kurve heran, ja sie wird selbst zum Gipfel, so dass ein anakrotes Bild entsteht. Diese Veränderung gleicht ganz derjenigen, welche Hürthle als die Folge von Sympathikusreizung, beschrieb. Hürthle konnte sie in diesem Falle auf den gesteigerten Gefässtonus zurückführen. Auch bei der Wirkung unserer Stoffe beruht sie auf dem gesteigerten Gefässtonus. Die Messung des Blutdrucks an der Radialis mit einem der in Bd. I, S. 205—207 besprochenen Apparate findet man bei den Patienten anfangs das Stadium der Blutdrucksteigerung, sehr bald aber das der Blutdruckerniedrigung, obwohl die Pulsfrequenz — im Gegensatz zu den Versuchen am Hund — verlangsamt bleibt. Zu der Auffassung von Straub passt dies recht gut. Nicht selten steigt wie bei Typhösen beim Aufrichten des Patienten die Pulsfrequenz beträchtlich (Erethismus cordis). Nicht selten ist die Herzaktion solcher Patienten bei ruhiger Lage nicht nur langsam, sondern auch unregelmässig und krampfhaft und ruft das Symptomenbild der Angina pectoris mit ihren angstvollen Beklemmungen hervor. Auch Singultus und alle möglichen Kollapserscheinungen können hinzutreten, wie z. B. kalte Nase, kalte Füsse und subnormale Temperatur. Die dritte Symptomengruppe besteht in Abnormitäten der Funktionen der nervösen Centralorgane. Hierher gehören Benommenheit und Delirien, die in dem Falle von Jeanton sogar furibund waren; auch Konvulsionen sind beobachtet worden, die freilich auf Beimischung von durch Zersetzung enthaltendes Toxiresin oder Digitaliresin bezogen werden können. Von seiten der Sinnesorgane gehören hierher Seh- und Hörstörungen. Während die objektive Untersuchung nichts Wesentliches ergiebt, ausser eventuell einigen inkonstanten Aenderungen der Pupillenweite und -reaktion, klagt der Patient über Hitze und Klopfen in den Augen, über Lichtscheu und allerlei entoptische Erscheinungen: es schwirren Funken vor den Augen, helle Flächen erscheinen gelb oder grünlich oder mit Nebelflecken; bei weiterer Steigerung erscheinen Personen und Sachen verschwommen (Schwachsichtigkeit, Dunkelsehen). Manchmal sahen die Flammen des Feuers bläulich aus oder dunkle Gegenstände wie mit Schnee bedeckt; in ganz schweren Fällen bestand mehrere Tage lang vollständige Amaurose ohne ophthalmoskopischen Befund. — Von toxischen Erscheinungen bei grösseren Haustieren nach Fressen von digitalishaltigem Heu sei als Ergänzung der Sympt. beim Menschen ferner noch angeführt Speichelfluss, eine auffallende Lähmung der Muskulatur der Unterlippe, ferner Krämpfe, Blindheit, Polyurie, Albuminurie, Strangurie. Der Puls war bei einigen der vergifteten Pferde verlangsamt, bei anderen aber sehr beschleunigt. Die **Dos. let.** für ein erwachsenes Pferd beträgt 25 g trockene oder 100—200 g frische Fingerhutblätter, für den Mittelhund 5 g trockene Blätter. Der Tod tritt bei beiden Tierarten auch ein, wenn die genannte Blättermenge nicht auf einmal sondern im Laufe mehrerer Tage gegeben wird. Wir ersehen daraus, dass es auch bei der gerichtlichen Beurteilung eines Falles, wo ein Mensch an einer Digitalisarznei gestorben ist, gar nicht darauf ankommt, wie viel er beim letzten Einnehmen bekommen hat, sondern wie viel im Laufe der

letzten Woche im Ganzen genommen wurde. Dass nach dreivierteljähriger Aufbewahrung die Giftigkeit der Digitalisblätter nur noch 25% des ursprünglichen Wertes betrug, ist schon oft konstatiert worden, und muss bei Berechnung der Todesdose natürlich auch mit berücksichtigt werden, so dass diese überhaupt nur von Fall zu Fall festgestellt werden kann. Von Symptomen, welche bei gesunden Menschen nach Einnahmen chemisch reiner Substanzen unserer Gruppe auftreten, hat zuerst Koppe nach lebensgefährlichen experimenti causa an sich selbst vorgenommenen Versuchen Mitteilung gemacht. Am ersten Tage nahm er 0,5 mg Digitoxin in Alkohol, am zweiten 1 mg; vier Tage darnach nahm er vormittags 10 Uhr 2 mg, wurde nach 11 Uhr sehr müde und matt, und die Pulsfrequenz sank von 70—80 auf 58 Schläge. Um 3½ Uhr Erbrechen, trotz ruhiger Bettlage sich mehrfach wiederholend. Der Puls fiel auf 40 Schläge und wurde nach allemal 2 Schlägen aussetzend. Stehen und Gehen war unmöglich. Alles erschien undeutlich, so dass die Personen im Zimmer nicht erkannt werden konnten. Ferner erschien alles Helle in gelblicher Farbe. Ueber Nacht noch 4mal Erbrechen. Das Gehen war noch am fünften Tage nur mit Unterstützung möglich.

Diagn. Das Zusammentreffen der oben genannten drei Symptomenkomplexe bei einem nicht fiebernden Menschen und namentlich der Erethismus cordis weisen dringend auf ein Gift unserer Gruppe. In den Militärbefreiungsprozessen konnten im Erbrochenen pharmakognostisch Reste der Digitalisblätter und durch den Froschversuch typische Herzwirkung der verdächtigen Pillen nachgewiesen werden.

Ther. Entleerung der ersten Wege. Absolute Ruhe im Bett; nicht aufrichten. Gefässerweiternde Mittel wie Amylnitrit sind aus theoretischen Ueberlegungen empfohlen worden. Kleine Dosen Opium passen, falls Durchfälle bestehen. Die Prophylaxe fordert, dass man nur Digitalispräparate von physiologisch geprüfter Wirkungsintensität verwendet, dass man die Patienten anfangs täglich besucht und nach eingetretener Kompensation eines Herzfehlers sehr bald dazu übergeht, nur noch periodisch, etwa an 2 Tagen der Woche, das Mittel nehmen zu lassen.

Sekt. Bei akut an Digitalis gestorbenen Menschen brauchen sich keine anatomischen Veränderungen zu finden. Bei akut vergifteten Tieren findet sich, falls die Darreichung innerlich war, unter Umständen Reizung des Magendarmkanals, ja ausgesprochene Gastroenteritis. Bei einem der erwähnten Pferde war es sogar bei den Kolikanfällen zu Ruptur des Magens gekommen. Falls die Vergiftung subkutan erfolgt war, kann sich entzündliches Oedem des Unterhautzellgewebes in der Gegend der Injektion finden. Falls die Injektion in eine kleine Vene stattfand, kann sich der linke Ventrikel im Zustande auffallender Zusammengezogenheit finden. Unter dem Endokard können kleine oder grössere Blutaustritte stattgefunden haben. Nach Fröhner ist auch bei per os vergifteten Haustieren Endocarditis und Myocarditis wahrgenommen worden. Eine eingehende Studie der sonstigen Veränderungen, die namentlich bei protrahierter Vergiftung auftreten können, lieferte Klopotowsky. Er will in

gewissen Ganglienzellen des Herzens, die er für automatische erklärt, Chromatolyse, ja völligen Schwund der chromatophilen Substanz sowie Vakuolenbildung und fettige Degeneration gefunden haben. In den Muskelfasern des Herzens fand er Homogenisation der Fasern, Fragmentation sowie parenchymatöse und fettige Degeneration. In der Leber soll Stauungshyperämie, Druckatrophie und Gallenpigmentansammlung in den Zellen zu stande kommen. Auch in den Nieren sollen parenchymatöse Degenerationserscheinungen bei längerer Dauer des Leidens nicht ausbleiben.

Nachw. Eine Ausscheidung einer der drei wirksamen Substanzen durch den Harn ist beim Menschen noch niemals beobachtet worden und auch bei Tieren konnte ich im Harn nur in ganz vereinzelten Fällen etwas Wirksames finden. Im Blute und den Organen konnte Dragendorff ebenfalls keine der Substanzen wiederfinden, so dass er meint, dieselben würden nach der Resorption rasch zersetzt. Wahrscheinlich hindert die Verankerung die Wiedergewinnung. Bei gerichtlicher Untersuchung würde, falls dies richtig ist, also nur der Inhalt des Magendarmkanales in Betracht kommen, obgleich auch hier infolge des meist vorhandenen Brechdurchfalles nur wenig Aussicht ist, viel vom Gift noch beim Tode vorzufinden.

Das Digitonin ist in amorpher Form in Wasser leicht löslich, in krystallisierter aber nach Kiliani sehr schwer löslich. Ueber die Löslichkeitsverhältnisse von Digitoxin und Digitalin, falls sie rein sind, habe ich oben gesprochen. Beim Auskochen der Blätter oder Samen mit Wasser gehen alle wirksamen Substanzen wenigstens teilweise ins Filtrat, da Digitalin und Digitoxin durch das amorphe Digitonin und Digitalein in Suspension gehalten werden. Dasselbe gilt für die Behandlung des Verdunstungsrückstandes des Alkoholauszugs aus Darmkontentis: auch hier löst heisses Wasser alles Wirksame. Die weitere Reinigung der einzelnen Substanzen geschieht an der Hand der Originalarbeiten von Kiliani, Cloëtta etc.

Um zu erkennen, ob man reines Digitalin vor sich hat, verfährt man nach den hier folgenden von Kiliani stammenden Angaben. Das Digitalinum verum bildet ein amorphes weisses Pulver, welches in Wasser aufquillt, sich bei gewöhnlicher Temperatur in ca. 1000 Teilen Wasser und in ca. 100 Teilen 50%igen Alkohols löst. Die wässerigen Lösungen schäumen beim Schütteln; sie sind ausserordentlich zur Schimmelbildung geneigt. Heisser, 80—90%iger, sowie absoluter Alkohol nehmen reichliche Mengen der Substanz auf und bei der Abkühlung erstarren diese Lösungen, falls man das Minimum von Lösungsmittel genommen hat, zu einem dicken Brei der schon von Schmiedeberg beobachteten Körner, so zwar, dass dem unbewaffneten Auge eine Krystallisation vorzuliegen scheint, während ein Blick ins Mikroskop sofort lehrt, dass die Masse aus zwar sehr gleichmässig geformten, aber doch völlig strukturlosen Körnern besteht. Die Gleichmässigkeit dieser Abscheidungsform ist aber einerseits eine ganz charakteristische Eigenschaft der Substanz, andererseits ein vortreffliches Kriterium für deren Reinheit: sobald nämlich dem Digitalin nur wenige Prozente der amorphen Nebenglykoside beigemengt sind, gelingt es überhaupt nicht, die obige Erscheinung hervorzurufen; enthält es aber noch etwas Digitonin und nimmt man zu dem Versuche 85%igen Alkohol, so wird man nach dem Erkalten zwischen den erwähnten Körnern vereinzelte Krystallnadeln von Digitonin beobachten. Noch schärfer lassen sich solche Verunreinigungen des Digitalins durch folgende Proben erkennen: 1. Einige Körnchen des Digitalins mit ca. 2 ccm Kalilauge (1 : 10) übergossen, müssen mindestens 1 Minute lang weiss bleiben; die Gegenwart minimaler Mengen der amorphen Nebenglykoside verrät sich durch das sofortige Auftreten einer intensiven Gelbfärbung. 2. Rührt man Digitalinum verum mit Wasser zu einem dünnen Brei an, setzt unter Umschütteln auf je 100 Teile des verwendeten Wassers 22 Teile Amylalkohol hinzu und lässt im verschlossenen Kölbchen stehen, so bilden sich innerhalb 24 Stunden deutliche Krystallwärzchen, falls Digitonin auch nur in höchst geringer Quantität vorhanden ist. 3. In Chloroform ist Digitalinum verum, wie schon erwähnt, nahezu unlöslich und in Aether nur sehr schwer löslich. Versetzt man die mässig verdünnte Lösung in absolutem Alkohol nach und nach mit kleinen Mengen von Aether, so wird die Lösung plötzlich trüb und innerhalb kurzer Zeit bildet sich dann eine reichliche Abscheidung der Digitalinkörner. Giesst man die

Lösung ab und fügt weiter Aether hinzu, so erreicht man bald einen zweiten Sättigungspunkt und damit eine der ersten ganz gleichartige Fällung, ebenso eine dritte u. s. f. 4. Der Geschmack des reinen Digitalins ist im Gegensatze zu den Angaben früherer Autoren nur schwach bitter; der von diesen hervorgehobene intensiv bittere und höchst unangenehme Geschmack ist eine Eigentümlichkeit der amorphen Nebenglykoside. 5. In konz. Salzsäure löst sich Dig. verum mit goldgelber Farbe, ebenso in reiner konz. Schwefelsäure, nur geht die Färbung in letzterem Falle sehr rasch in Blutrot über. Fügt man zu der noch gelben schwefelsauren Lösung einen Tropfen Salpetersäure, Eisenchlorid oder Bromwasser, so entsteht ein prachtvolles, aber sehr vergängliches Violettrot, wie es die Digitalisblüte zeigt. Viel sicherer und weit dauerhafter (auf 1—2 Stunden) erhält man aber diese Reaktion, wenn man recht wenig Digitalin direkt in englischer Schwefelsäure ohne weiteren Zusatz löst: wahrscheinlich ist die geringe Menge von Salpetersäure, welche jene Säure regelmässig enthält, gerade hinreichend, um die Erscheinung hervorzurufen, aber nicht genügend, um nachher weitergehende Veränderungen zu veranlassen, wie dies beim absichtlichen Zusatze eines Oxydationsmittels der Fall zu sein scheint, wo schon ein Tropfen verdünnter Salpetersäure oder Bromwasser dem vorhandenen Digitalin gegenüber einen grossen Ueberschuss bedeutet.

Soweit folge ich den ursprünglichen Angaben von Kiliani. Später hat er eine sehr brauchbare Doppelreaktion angegeben, welche verstattet, in derselben Substanzprobe gleichzeitig Digitalin und Digitoxin nachzuweisen. Man löst dazu die fragliche Substanz in Eisessig, welcher eine Spur Eisenoxyd enthält, und unterschichtet vorsichtig mit konz. Schwefelsäure, die ebenfalls eine Spur Eisenoxyd enthält. Färbt sich jetzt der Eisessig indigblau, so ist Digitoxin vorhanden; färbt sich die Schwefelsäure rotviolett, so ist Digitalin vorhanden. Die Probe braucht zu ihrer Entwickelung eine Stunde Zeit. — Das Digitonin giebt die Saponinreaktionen. Ferner wird es beim Kochen mit konz. Salzsäure granatrot mit einem Stich ins Blaue.

Zum physiologischen Nachweis eignet sich vor allem der Versuch am Froschherzen.

Lit. William Withering, An account of the Foxglove and some of its medical uses. Birmingham 1785 (mit schöner Tafel). — Dasselbe in deutscher Uebersetzung von Michaelis. Leipzig 1786. — Joh. Schychowsky, De Digitali purpurea. Diss. Dorpat 1829. — Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathol. u. Phys. Bd. **1** u. **2** (der erste Beitrag erschien im ersten Jahrg. der Charité-Annalen 1850). — B. Bähr, Digitalis purpurea in ihren physiolog. u. ther. Wirk. Leipzig 1858 (Aufzählung von 122 Arbeiten, darunter 9 mit wichtigen Versuchen; Bericht über Nebenwirkungen; eigene Versuche). — A. Brandt, Exp. Studien über die for. Chemie der Digit. Diss. Dorpat 1869. — Ackermann, D. Arch. f. kl. M. Bd. **11**, 1872 u. Volkmanns Samml. kl. Vorträge Nr. 48. — O. Schmiedeberg, in Festschrift für Ludwig. Leipzig 1874, p. 422. — Nic. Görz, Unters. über Digitalin in chem. u. physiol. Beziehung. Diss. Dorpat 1873. — O. Schmiedeberg, Arch. exp. P. Bd. **3**, 1875, p. 17 u. Bd. **16**, 1883, p. 162 (mit weiterer Lit.). — Henry Perrier, ibid. Bd. **4**, 1875, p. 191 (Wirk. des Toxiresins u. Digitaliresins). — R. Koppe, ibid. Bd. **3**, 1874, p. 274 (Wirk. des Digitoxins); gleichzeitig Diss. Dorpat. — Koehnhorn, Vj. f. ger. M. [N. F.] 1876, p. 278 (Militärbefreiungsprozess). — Kobert, Schm. Jb. Bd. **197**, 1883, p. 185 u. 199 (Kompilation); Jahresber. d. Pharmakotherapie pro 1884, p. 266. — Fr. Williams, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 1 (Herzwirkung). — Jeanton, Gaz. des hôp. 1885, Nr. 56, p. 441. — W. van der Heide, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 127 (über kumulative Wirkung; unter Stokvis). — R. Kobert, Arch. exp. P. Bd. **22**, 1886, p. 77 und Therap. Gazette 1887, p. 10, 82, 370. — Bardet, Compt. rend. T. **109**, 1889, p. 679 u. 755 (Chem. u. Phys. über Digitalin u. Digitoxin). — Dreser, Arch. exp. P. Bd. **24**, 1887, p. 221. — Durdufi, ebenda Bd. **25**, 1889, p. 441. — Th. v. Openchowski, Ztschr. f. klin. Med. Bd. **16**, 1889, p. 201 (Digitalis wirkt nicht auf das rechte Herz). — P. Kaufmann, Einfluss des Digitoxins auf die Entstehung von eitrigen Phlegmonen. Diss. Strassburg 1889; Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 397. — Ad. Bayet, Journ. de méd. **49**, 1891, p. 8 (Bestätigung von Openchowski). — G. Sée, La médecine moderne 1891, Nr. 31 (Dig. wirkt auf das rechte Herz stärker als auf das linke). — Th. J. Zerner, Wiener kl. W. 1891, Nr. 37—38 (Dig. wirkt auf beide Herzen). — G. Gaglio, Riforma med. 1890, Nr. 124 (gewärmte Frösche bekommen keinen Stillstand in Systole, wohl aber abgekühlte Warmblüter). — Hauber, Ther. Monhfte. 1891, p. 61 (Verg. eines alten

Mannes). — A. Woescher, Ueber den Einfl. des Digitalins auf die Kohlensäureausscheidung. Diss. Erlangen 1891. — J. Hemmeter, New York med. Record **40**, 1891, p. 292 (Digitalis verlangsamt den Blutstrom). — G. Bock, Beitr. zur Kenntnis der Wirk. des Digitalein. Inaug.-Diss. Kiel 1892. — Arth. Urbanczyk, Beitr. zur Kenntnis der Bestandteile der Blätter der Dig. purpurea. Diss. Erlangen 1892. — Lewin, Nebenwirk., dritte Aufl., mit vieler hier übergangener klin. Lit.). — H. Goldenberg, Exp. Unters. einiger in ihrer Wirk. noch unbekannter Digitalisspezies. Diss. Dorpat 1892 (mit Vers. unter mir über Digitalein, Digitoxin u. Lit. über Dig. purp.). — Ludw. Vogel, Charité-Annalen Jg. **18**, 1893, p. 313 (Verg.). — H. Meyer, Arch. exp. P. Bd. **32**, 1893, p. 119 (Pupille). — F. Pfaff, ebenda p. 416 (Diurese). — Hg. Schulz, in Eulenb. Realenc. Bd. **6**, 1895, p. 5 (mit Aufzählung von 70 Arb.). — Cushny, Journ. of exp. Med. **2**, 1897, p. 233 (mit Aufzählung neuerer englischer und amerik. Lit.). — Fraenkel, Arch. exp. P. Bd. **40**, 1897, p. 40. — Taylor & Marshall, Brit. med. Journ. 1899, nov. 4 (Behandlung). — Braun & Mager, Wiener akad. Sitz.-Ber. Abt. III, Bd. **108**, 1899 (syst. Stillstand am überlebenden Warmblüterherzen). — John P. Arnold & Hor. Wood, Americ. Journ. of med. sc. 1900, aug. (vergleichende Versuche). — Jacobj, Arch. exp. P. Bd. **44**, 1900, p. 368. — Wybauw, ebenda p. 434. — W. Straub, ebenda Bd. **45**, 1901, p. 376. — Bashford, Arch. internat. de Pharmacod. 8, 1901, p. 105 (Digitalin wirkt hämolytisch). — R. Heinz, Verh. des XVIII. Kongr. f. inn. Med. 1900, p. 531. — Gottlieb, ebenda XIX. Kongr. 1901, p. 21. — Sahli, ebenda (Dig. kann Stauungen beseitigen, schon ehe sie den Druck steigert). — Neu, Blutuntersuchungen. Diss. Heidelberg 1902 (wie Sahli). — Gottlieb & Magnus, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1901, p. 135 (Gefässwirkung). — Benedicenti, ebenda Bd. **47**, 1902, p. 360 (exokardiale Applik.). — Gottlieb & Magnus, ebenda Bd. **48**, 1902, p. 262 (Hirnzirkulation). — O. Loeb & Magnus, ebenda Bd. **50**, 1903, p. 11 (Bild der syst. Kammer). — J. Dauby, Bull. gén. de thérap. 1903, Nr. 24 (2 Todesfälle bei Atherom). — Focke, Aerztl. Sachverst.-Ztg. 1903, Nr. 15 u. Deutsche militärärztl. Z. 1903, H. 9 (Digitalisverg.). — Le Noir & Camus, Journ. de Physiol. **5**, 1903, p. 117 (die Digitalisdiurese bezieht sich auf Wasser und Chloride). — Torald Sollmann, Americ. Med. Assoc. 1904, nov. 26 (Nierenreizmittel). — Klopotowsky, Russ. med. Rundschau 1903, H. 10; Inn. Cbl. 1904, p. 479. — Augustin Charpentier, Compt. rend. **138**, 1904, p. 772 u. 919 (das Herz erregt Phosphorescenz des phosphorescierenden Digitalinschirmes). — Gottlieb & Magnus, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1903, p. 30 (Herzarbeit). — O. Loeb, ebenda Bd. **51**, 1903, p. 64 (Koronarkreislauf). — Alb. Fraenkel, ebenda Bd. **51**, 1903, p. 84 (kumulative Wirk.) — K. Brandenburg, M. m. W. 1904, p. 572. — T. v. Openchowski, B. kl. W. 1904, Nr. 40. — H. Eichhorst, Indikation u. Methodik der Digitalistherapie; Schwalbes Samml. v. Vortr. über prakt. Ther. H. 1, Leipzig 1905. — Albert Fraenkel, M. m. W. 1905, Nr. 32 (bei normalen Menschen soll Dig. keine systolische Blutdrucksteigerung hervorrufen). — Kottmann, Z. f. kl. M. 1905, März (Digalen macht keine Blutdrucksteigerung bei herzgesunden Menschen). — Kakowski, Arch. internat. de Pharmacod. **15**, 1905, p. 21 (Versuche am überlebenden Warmblüterherzen). — R. Kobert, Sitz.-Ber. der naturf. Ges. zu Rostock 1905, Nr. 6 vom 29. Juli (über dasselbe). — Léon Plumier, Journ. Phys. Path. gén. **7**, 1905, p. 455 (Wirk. von Digitoxin u. Digitalin auf den Lungenkreislauf). — Sasaki, B. kl. W. 1905, p. 799 (Wirk. des Digalen aufs Froschherz). — W. Straub, Z. f. exp. P. u. Ther. Bd. **1**, 1905 (Wirk. nicht letaler Dosen der Digitalis). — Felix Mendel, Ther. d. Gegenw. 1905, H. 9, p. 401 (intravenöse Dig.-Behandlung). — A. Eulenburg, Med. Klinik 1906, Nr. 6 (intramuskuläre Dig.-Behandlung). — Cloëtta & H. F. Fischer, Arch. exp. P. Bd. **54**, 1906, p. 294 (Verhalten des Digitoxin im Org.).

Chemisches, Wertbestimmung etc. Schmiedeberg, siehe oben. — Kiliani, Chem. Ber. Jg. **23**, 1890, p. 1555; Jg. **24**, 1891, p. 339 u. 3951; Jg. **25**, 1892, p. 2116; Jg. **31**, 1898, p. 2454; Jg. **32**, 1899, p. 2196 u. 2201; Jg. **34**, 1901, p. 3561; Arch. der Pharmazie Bd. **230**, 1892, p. 250 u. 261; Bd. **231**, 1893, p. 448 u. 460; Bd. **233**, 1895, p. 295, 311 u. 698; Bd. **234**, 1896, p. 237; Bd. **235**, 1897, p. 425; Bd. **237**, 1899, H. 6; Bd. **243**, 1905, p. 5. — H. Kiliani & Schweissinger, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 1215 (Säuren der Digitalis). — Cloëtta, Arch. exp. Ph. Bd. **41**, 1898, p. 421 u. Bd. **45**, 1901, p. 435. — Ph. Lafon, Étude pharm. et tox. de la digitaline. Paris 1886. — R. Kobert, Pharm. Ztg. 1885, p. 611 (Lafonsche Reaktion). — J. Houdas, Compt. rend. **113**, 1891, p. 648 (Digitalein). — C. C. Keller, Ber. d. Pharm. Ges. 1895; Ueber die Wertbestimmung von Drogen und galenischen Präparaten. Diss. Zürich 1897. — C. Bührer,

Schweizer ärztl. Korr.-Bl. **30**, 1900, Nr. 20 (die Stärke der Wirkung des Fluidextraktes der Dig. schwankt um 400%). — Alb. Fraenkel, Ther. der Gegenw. März 1902 (physiol. Dosierung). — Caesar & Loretz, Pharm. Ztg. 1902, Nr. 73 (mit der Wirksamkeit nimmt der Digitoxingehalt der Blätter ab). — C. Focke, Ther. der Gegenw. 1902, Jan.; Z. f. kl. M. Bd. **46**, H. 5—6 (Schwankungen der Wirk. nach der Jahreszeit). — M. Greshoff, Pharm. Weekbl. 1902, Nr. 44 (der Aschegehalt der Blätter kann statt 10% manchmal bis zu 25% betragen). — H. Ziegenbein, Arch. der Pharmazie Bd. **240**, 1902, H. 6 (Schwankungen der Wirk. von 14 beliebigen Dig.-Sorten). — Wolff, Ther. der Gegenw. 1903, Aug. (ich fand, dass trotz bester Aufbewahrung die Wirksamkeit der Blätter binnen 1 Jahres um 50% gesunken war). — C. Focke, Arch. der Pharmazie Bd. **241**, 1903, H. 2 u. 9 (physiol. Wertbest. der Blätter); D. Aerzte-Ztg. 1904, H. 12 (Tinct. Digitalis); Ther. der Gegenw. 1904, Nov. (phys. Werteinstellung der Blätter). — Houghton, Ther. Notes 1904, sept. — Binz, Arch. internat. de Pharmacod. **12**, 1903, p. 337 (Digitalinnachw.). — M. Cloëtta, M. m. W. 1904, p. 1466 (Digalen). — Kurt Kottmann, Z. f. kl. M. Bd. **56**, 1905, H. 1—2 (über dasselbe). — Adalb. Panchaud, Pharm. Post 1904, Nr. 35, p. 483 (Verbesserung der Kellerschen Digitoxinbestimmung). — Beuttner, Schweiz. Wchschr. f. Pharm. 1904, Nr. 15 (über dasselbe). — Hartwich & Bohny, Ap.-Ztg. 1906, Nr. 24 (Pharmakognostisches).

Anhang. Das Vorstehende bezieht sich nur auf Blätter und Samen der Digitalis purpurea L. Ich konnte mit meinem Schüler Goldenberg nachweisen, dass auch die von Samen befreiten Kapseln, ja selbst die Stengel nicht ungiftig sind und in derselben Weise wie die Blätter, nur schwächer, wirken. Die Digitalis grandiflora Rchb. s. Dig. ambigua Murr., welche gelb blüht und in Südeuropa heimisch ist, enthält nach Paschkis dieselben Bestandteile wie der rote Fingerhut, daneben aber noch Antirrhinsäure und Chrysophansäure. Bei uns in Deutschland findet sich diese Art ebenfalls z. B. im untern Saalegebiet, im Schwarzathale, in Thüringen, Schwaben, der Rheingegend, in Bayern etc. und wird als grossblumiger Fingerhut bezeichnet. Ihr steht botanisch, chemisch und toxikologisch der gelbe Fingerhut, Digitalis lutea L. sehr nahe. Sein Blütengelb ist matter als das der vorigen Art. Er findet sich z. B. im Schwarzwald, Odenwald, auf der Rauhen Alb etc. Eine letzte und für uns hier sehr wichtige, in Mitteleuropa, aber nicht in Deutschland, einheimische, zum Anbau in Gärten auch bei uns viel empfohlene Art ist der rostfarbene Fingerhut, Digitalis ferruginea L., dessen Giftigkeit ich mit Goldenberg an den Blättern von in Dorpat von uns gezogenen Exemplaren prüfte und weit stärker als die des roten Fingerhutes fand. Auch aus Petersburg bezogene Samen wirkten analog. Die Wirkungsart war durchaus die typische des roten Fingerhuts. Von ausländischen Sorten prüften wir zunächst Digitalis nervosa Steud. et Hochst., die wir selbst gezogen hatten. Blätter, Samen und Samenkapseln wirkten in typischer Weise. In den Stengeln liess sich nebenbei auch noch ein krampferregendes Prinzip (Digitaliresin oder Toxiresin) nachweisen. Die Blätter und Samen von Digitalis gigantea Fisch. (selbst gezogen) wirkten nicht schwächer als die des roten Fingerhutes; merkwürdigerweise waren bei dieser Art die leeren Samenkapseln noch wirksamer. Bei Digitalis glandulosa (selbst gezogen) wirkten wohl die Samen, aber die Blätter nur sehr schwach. Digitalis eriostachys und Dig. Fontanesii zeigten nur geringe Wirkung. — Von Pflanzen derselben Familie, also von Scrophulariaceen wirkt, soviel mir bekannt ist, nur

Curanga amara Juss., die in Indien, China, Java arzneilich verwendet wird, wie unser Fingerhut. Boorsma stellte daraus das die Wirkung bedingende Glykosid Curangin dar. Für Scrophularia nodosa L. ist auf eine Angabe von van de Moer hin dasselbe zu vermuten.

Lit. H. Paschkis, Wiener med. Jb. 1888, p. 195. — H. Goldenberg. Exp. Untersuchungen einiger in ihren Wirkungen noch unbekannter Digitalisspezies, Diss. Dorpat 1892. — van de Moer, Nederl. Tdschr. v. Pharm. 1896. — Dragendorff, Heilpflanzen (Stuttgart 1898), p. 604 (Curanga). — Hartwich & Bohny, Ap.-Ztg. 1906, p. 242 (Dig. ambigua, lutea u. parviflora in pharmakognost. Hinsicht).

2. Helleborein.

Botanisches u. Chemisches. Der Nieswurz, Helleborus (Ranunculaceae) ist in drei Arten durch Europa ziemlich weit verbreitet. Es sind 1. Helleborus niger L., der schwarze Nieswurz (Fig. 140), dessen gefüllte Abart als Christblume zur Weih-

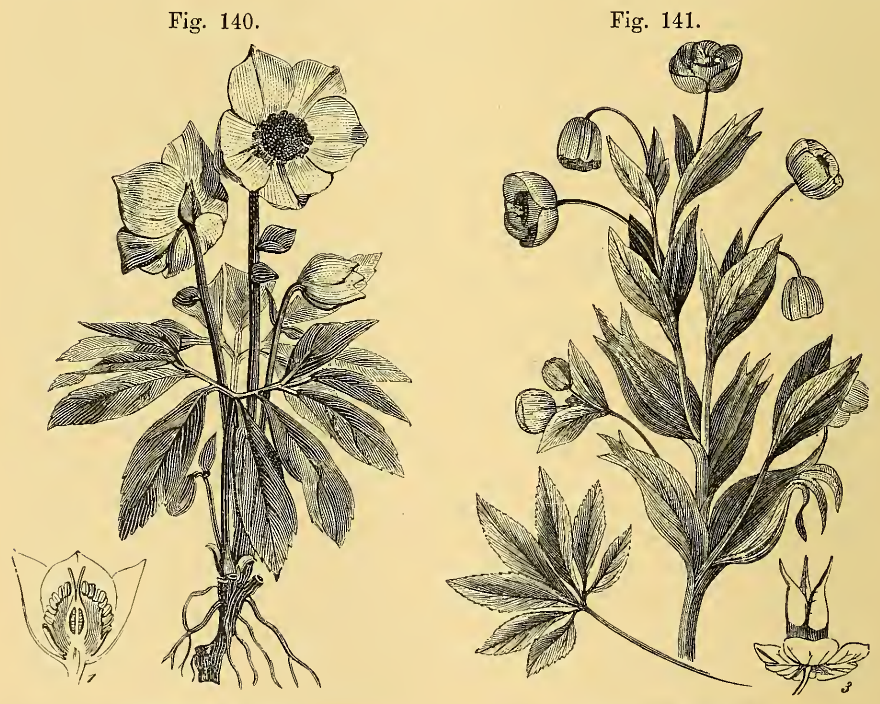


Fig. 140. Helleborus niger, ganze Pflanze u. durchgeschnittene Blüte.

Fig. 141. Helleborus foetidus, ganze Pflanze, Grundblatt, Frucht.

nachtszeit von Gärtnern zum Kauf angeboten wird; 2. Helleborus foetidus L., der hohe oder stinkende Nieswurz (Fig. 141), 3. Helleborus viridis L., der grüne Nieswurz. Nur dem Namen nach seien genannt 4. Helleborus orientalis Lam., nach Schroff der Helleborus des Melampus, der Hippokratiker und Galens,

bei uns nicht vorkommend, 5. Helleborus odorus W. K., mit der Varietät Hell. atrorubens, beide in Oesterreich verbreitet, 6. Helleborus dumetorum W. K. in Krain und Steiermark, 7. Helleborus olympicus Lindl. soll die Christiania und Nyesewurtz der heiligen Hildegard sein. Die drei erstgenannten enthalten in der Wurzel und den Wurzelblättern nach Marmé & Husemann zwei Glykoside, Helleborin und **Helleborein.** Nach Rundqvist werden dieselben am Licht in sämtlichen Blättern gebildet und wandern dann in die unterirdischen Teile hinein. Nach Sawan, der Hell. foetidus genauer untersuchte, sind namentlich die Samen sehr reich an Helleborein. Nach Rundqvist ist die Giftigkeit der Christrose nicht etwa geringer als die der wilden Arten. Die Giftigkeit der getrockneten Teile der Nieswurzarten nimmt beim Lagern allmählich ab und ist nach 10 Jahren gleich Null, wohl weil die beiden Glykoside gespalten werden. Die Spaltung des Helleboreins, welches uns hier interessiert, erfolgt nach Thaeter beim Kochen mit 5%iger Salzsäure nach der Formel

$$\underset{\text{Helleborein}}{C_{37}H_{56}O_{18}} + 5\,H_2O = \underset{\text{Traubenzucker}}{2\,C_6H_{12}O_6} + \underset{\text{Helleboretin}}{C_{19}H_{30}O_5} + \underset{\text{Essigsäure}}{3\,C_2H_4O_2}$$

Das Helleborin $C_{36}H_{42}O_6$ findet sich namentlich im grünen Nieswurz und liefert bei der Spaltung Helleboresin $C_{30}H_{38}O_4$. Das Helleboretin scheidet sich bei der Spaltung in blauen Flocken ab, die nach dem Trocknen ein violettes Pulver liefern. Bei der Verarbeitung der Drogen lassen sich die beiden Glykoside dadurch leicht trennen, dass das Helleborein in Wasser sehr leicht löslich, in Aether aber unlöslich ist. Umgekehrt ist das Helleborin in kaltem Wasser unlöslich, in Aether aber gut löslich. Mit konz. Schwefelsäure färbt sich das Helleborin sofort hochrot, das Helleborein erst braunrot, dann violett.

Aet. Früher gab die Anwendung der Wurzeln unserer Pflanzen als uraltes Volksmittel mehrfach Anlass zu Intoxikationen. In einem von Morgagni beobachteten Falle wirkten 2 g des wässerigen Extraktes der Wurzel von Hell. niger binnen 8 Stunden tödlich. Ferrary berichtet, dass die Wurzel von Helleborus niger, mit Obstwein eingekocht, zwei Personen tötete. Nach Massey erkrankte ein Weib, welches ein Infus aus 45 g Radix Hell. nigri getrunken hatte, ernstlich, kam aber mit dem Leben davon, während ein 2jähriges Kind dem als Wurmmittel gegebenen Infus der Blätter binnen 13 Stunden erlag. Ein anderes Kind starb nach dem Genusse von Radix Hell. foetidi unter Apfelmus. In einem von Felletar 1875 beschriebenen Falle wirkte die Wurzel von Hell. viridis als Abführthee eingenommen tödlich. Fingerhut beobachtete heftige, aber in Genesung endende Verg. durch ein Dekokt von etwa 22 g Radix Hell. nigri. Schauenstein erwähnt einen Fall, wo in verbrecherischer Absicht einer Suppe Helleboruswurzel zugesetzt worden war. Noch in den letzten 2 Jahren sind Nieswurzvergiftungen vorgekommen. So nahm 1904 in England ein Student Nieswurzpulver an Stelle von Lakritzenpulver, und 1905 ass ein 15jähriger Knabe aus Mutwillen den Inhalt von drei mit fast reifen Samen gefüllten Balgkapseln des schwarzen Nieswurz. In beiden Fällen trat schwere Verg. und im ersten der Tod ein. — Ver-

giftungen von Rindern und Schafen durch nieswurzhaltiges Futter sind mehrfach vorgekommen.

Wirk. Das Helleborin wirkt lokal reizend auf die Schleimhäute und auf das Centralnervensystem erst reizend, dann lähmend. Es ist also gar kein Herzgift und sei hier nur beiläufig mit erwähnt. Das Helleborein dagegen wirkt wie die drei Herzgifte aus der Digitalis. Die Wirkung tritt wegen der Leichtlöslichkeit des Stoffes in Wasser rasch ein und schwindet auch wieder rasch. Frank hat seine für die ganze Gruppe geltenden grundlegenden Untersuchungen gerade mit Helleborein angestellt.

Sympt. Bei Menschen mit Helleborusverg. beobachtete man Salivation, Uebelkeit, Stechen im Mund und Schlund, Eingenommenheit des Kopfes, Schwindel, Ohrensausen, Herzklopfen, Pulsverlangsamung, Erweiterung der Pupille, Schlingbeschwerden, Erbrechen, Durchfall, Leibschmerzen. Weiter kann es zu Aufregung, Delirien, Konvulsionen, Sopor und Kollaps kommen. Bei den oben erwähnten vergifteten Haustieren kamen auch noch Zähneknirschen, Zuckungen, epileptiforme Anfälle und Blutentleerung per anum zur Beobachtung. Die mit reinem Helleborein angestellten Tierversuche ergeben weder an Fröschen noch an Warmblütern einen Unterschied von dem typischen Bilde der Digitalinwirkung. Bei dem obengenannten Knaben kam es nach Fürth zu pfefferartigem Brennen auf der Zunge, Kopfschmerz, Ohrensausen, Schwindel, sowie Kratzen und Würgen im Schlunde. Zwei Stunden später war der Puls auf 60 verlangsamt, unregelmässig, stark gespannt. Der Knabe war etwas benommen, die Pupillen erweitert. Nachdem durch Magenausspülung zahlreiche Kerne und Kernreste entfernt worden waren, dauerte die Somnolenz doch noch 48 Stunden an. Die Pupillen waren noch am dritten Tage etwas erweitert. Im ganzen waren etwa 0,4—0,7 g Samen verzehrt worden. Der oben erwähnte englische Student erkrankte nach 20 Minuten unter gastritischen Schmerzen; sehr bald darauf trat Herzstillstand ein.

Sekt. Bei Tieren, welche Helleborus gefressen hatten, fand sich Gastroenteritis. Bei subkutaner oder intravenöser Injektion von reinem Helleborein können subendokardiale Blutaustritte im linken Ventrikel eintreten.

Lit. Marmé, Ann. Chem. u. Pharm. Bd. **135**, 1865, p. 55; Ztschr. f. rat. Med., dritte Reihe, Bd. **26**, 1866, p. 1 (mit weiterer Lit.). — Williams, Arch. exp. P. Bd. **13**, 1881, p. 1. — J. Görtz, Ueber Helleborein, ein Versuch zum Ersatze der Digitalis. Diss. Strassburg 1882. — G. Pécholier & L. Redier, Gaz. hebd. **18**, 1881, Nr. **17**, 22, 23. — Falkenheim, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. **36**, 1885, p. 94. — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 36 (Helleborein schwächt die Skelettmuskeln). — W. van der Heide, ebenda Bd. **19**, 1885, p. 127 (kumulative Wirk.). — Schütz, ebenda 1886, p. 359—364 (Wirk. auf Auge u. Magen physostigminartig). — Kobert, ebenda Bd. **22**, 1887, p. 97 (Verengerung der Gefässe überlebender Organe). — Fr. Pick, ebenda Bd. **42**, 1899, p. 425 (Verengung der Gefässe im lebenden Organismus). — Ueber Herzwirkung siehe ebenda Bd. **24**, p. 236; Bd. **34**, p. 397; Bd. **41**, p. 175; Bd. **44**, p. 436. — L. Sawan, Rép. de Pharm. **51**, 1895, p. 529 (Lokalisation in der Pflanze). — Kobert, Pharm. Post 1895, März (Schwefelsäurereaktion). — Alex. Paldrock, Dorp. Arb. **13**, 1896, p. 1. — Thaeter, Arch. der Pharmazie Bd. **235**, 1897, p. 414. — O. Frank, Sitz.-Ber. der Ges. f. Morph. u. Phys. zu München **2**, 1897. — Fröhner, Tox. p. 200. — C. Rundquist, Pharm. Ztg. 1901, Nr. 41, p. 412. — Kobert, Beitr.

z. Kenntn. der Saponinsubstanzen (Stuttgart 1904) p. 29—37, 45, 59, 89 u. 91. — Pharm. Ztg. 1904, p. 46 (Verg.). — E. Fürth, Med. Klinik 1905, Nr. 14.

Anhang. Wir wollen im Anschluss an den Nieswurz die andern in Mitteleuropa vorkommenden Pflanzen, welche Stoffe der Digitalingruppe enthalten, kurz aufzählen. 1. Das Frühlingsteufelsauge, Adonis vernalis L. (Ranunculaceae) dient in Russland seit alters dem Volke zu antihydropischen Kuren bei Herzfehler. Botkin liess daraufhin durch Bubnow die Wirkung prüfen. In der That fand Bubnow in der Abkochung und im Extrakte des Krautes ein digitalisartig wirkendes Prinzip. Nach Cervello ist es ein in Wasser schwer lösliches, nach andern leicht lösliches Glykosid, von Cervello **Adonidin** genannt, welches auf das Froschherz gerade wie Digitalin wirkt. Auf das überlebende Warmblüterherz wirkt es nach Kakowski von den Digitalisglykosiden insofern abweichend, als es die Koronargefässe nicht verengt, sondern erweitert. An zwei herzkranken Patientinnen, welche Idiosynkrasie gegen Digitalis besassen, konnte ich feststellen, dass aus von mir selbst gesammelten und frisch verarbeiteten Exemplaren gewonnenes Extractum Adonidis jahrelang ausgezeichnet vertragen wurde. Bei Tierversuchen erweist sich das Kraut der Adonis viel weniger giftig als Digitaliskraut. Podwyssotzki erklärte das Adonidin von Cervello für ein Gemisch von Quercitin, Dulcin, Adonidinsäure und dem einzig wirksamen **Pikradonidin.** Den fünfwertigen Alkohol Adonit $C_5H_{12}O_5$, welchen E. Merck aus dem Adonisextrakt darstellte, fand ich unwirksam. Die andern bei uns heimischen Adonisarten, Adonis aestivalis L. und Adonis autumnalis L. wirken ähnlich aber schwächer. Adonis cupana Guss., in Sicilien heimisch, wirkt nach Cervello wie Ad. vernalis. In dem asiatischen Adonis amurensis Reg. fand Tahara das Glykosid **Adonin** $C_{24}H_{40}O_9$, welches dem Glykoside aus Ad. vernalis analog, aber weniger intensiv wirkt. Kromer hat die Existenz von Adonin auch in Adonis autumnalis wahrscheinlich gemacht. Die von einigen Pfuschern nicht selten gemachten Entfettungskuren mittels Adonis aestivalis müssen als gefährlich bezeichnet werden. Das von Cervello dargestellte Adonidin gab, wie ich damals festgestellt habe, die Lafonsche Reaktion d. h. Grünfärbung mit konz. Schwefelsäure und einer Spur alkoholischer Eisenchloridlösung.

Lit. N. Bubnow, Ueber die phys. u. ther. Wirk. der Pflanze Adonis vern. auf den Kreislauf. Diss. Petersburg 1880, 309 pp. (russisch); D. Arch. f. kl. M. Bd. **33**, 1883, p. 262. — V. Cervello, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 235. — Lesage, Compt. rend. soc. biol. 1884, p. 479 (Wirk. der Adonis). — Cervello, Annali di chim. med. farm. 1885, p. 295 (Adonis cupana). — Mordagne, Étude sur l'Adonis. Thèse de l'école de pharmacie 1885. — Eug. Arm. Durand, Essai sur l'action comparée des médicaments cardiaques. Thèse de Paris 1885 (Digitalis, Convallamarin, Adonidin, mit 99 Kurven). — Huchard, Bull. et Mém. de la soc. de thér. **17**, 1886, p. 219; Schm. Jb. Bd. **211**, p. 133 (Experimentelles u. Klinisches über Adonidin). — Tahara, Chem. Ber. Jg. **24**, 1891, p. 2579. — E. Merck, Handelsbericht Jg. 1892. — N. Kromer, Arch. der Pharmazie Bd. **234**, 1896, p. 452. — W. Mitlacher, Pharm. Post 1902, Nr. 23, p. 337 (Pharmakognostisches u. die ges. Lit.). — Kakowski, siehe das Citat auf S. 1204.

2. Convallarin und **Convallamarin** nennt Marmé zwei in den Blüten des Maiblümchens, Convallaria majalis L. (Liliaceae) dicht vor dem Aufblühen am reichlichsten enthaltene Glykoside, von

denen das Convallarin hauptsächlich lokal reizend und abführend, das Convallamarin aber wie Digitalin wirkt. In grossen Dosen wirkt nach Pouchet & Chevallier auch das Convallarin auf das Herz, aber nur lähmend. Dass die pulverisierten Blüten Niesen verursachen, ist danach leicht verständlich und erklärt den alten Namen der Pflanze Niesekraut. Convallamarin ist löslich in Wasser, aber nicht in Aether; Convallarin ist in Wasser unlöslich. Auf Veranlassung von Botkin hat Bogojawlenski das seit langer Zeit vom Volke in Russland als Antihydropicum benutzte Maiblümchen bei Herzfehlern zur Anwendung gebracht und auf Grund der erhaltenen Resultate als sehr wirksam empfohlen. Eine kumulative Wirkung sollte danach dem Mittel nicht zukommen, höchstens soll seine Darreichung Erbrechen und Diarrhöen herbeiführen. Die Urteile, welche in andern Ländern über die Convallaria majalis gefällt worden sind, lauten sehr verschieden: auf der einen Seite stehen emphatische Lobpreisungen, auf der andern herrscht absolute Negierung jeglicher Wirkung. Französische Autoren, insbesondere Germain Sée, bestätigten die russischen Mitteilungen und erklärten die Convallaria majalis gegenüber der Digitalis als weit überlegen. Auch von englischer (Smith), amerikanischer Seite (Hurd, Taylor) trafen Bestätigungen ein. Stiller in Pest sah dagegen in 19 Fällen keinen, in 2 Fällen einen mässigen Erfolg. Pel fand das Mittel bei organischen Herzfehlern, insbesondere bei Mitralinsufficienz mit Kompensationsstörungen, nicht ganz unwirksam, immerhin aber in keiner Weise mit der Digitalis zu vergleichen. Durieux will keine Wirkung beobachtet haben. Moutard-Martin, anfänglich ein Lobredner der Convallaria majalis, wendete sich schliesslich gegen sie. Leyden negierte ihre Wirksamkeit, Hiller und Jacobson bestritten sie ebenfalls. Fraenkel erklärte das Mittel bei Herzkranken für schädlich; Lublinski, der mit dem zuerst benutzten Extractum Convall. maj. unter 43 Fällen nur in einem einzigen einen Erfolg hatte, fand ein von Gehe in Dresden bezogenes Extrakt nur in 2 von 12 Fällen wirksam. Die Italiener, insbesondere Bianchi, Maragliano, rühmen das Mittel als im Sinne der Digitalis wirkend. Diese ungemeine Divergenz der Meinungen erklärt sich sehr einfach dadurch, dass beim Trocknen der Droge das Convallamarin zehnmal schneller zerfällt als das Helleborein, so dass die meisten Handelspräparate wertlos sind. Die Glykosidspaltung in getrockneten Exemplaren von Convallaria majalis konnten Mitlacher und später Senf mikroskopisch dadurch bestätigen, dass sie den abgespaltenen Zucker in Krystallen nachweisen konnten. Bei künstlicher Infizierung frischer Blätter der Pflanze mit glykosidspaltenden Schimmelpilzen konnte die Zerlegung akut herbeigeführt werden. Das reine frisch dargestellte Convallamarin giebt bei Tierversuchen stets die typische Digitaliswirkung; Maragliano sah sie danach auch bei kranken Menschen prompt eintreten; ebenso Pouchet & Chevallier. — Beeren und Wurzel des Salomonsiegels, Convallaria polygonatum L. s. Polygonatum officinale All. wirken wie die Blüten des Maiblümchens und enthalten offenbar dieselben zwei wirksamen Stoffe. In Mecklenburg starb vor 2 Jahren ein Kind, welches diese Beeren gegessen hatte. — Es ist nicht unwahrscheinlich, dass auch die Schattenblume, Convallaria bifolium L. s. Majanthemum bifolium DC. Convallamarin enthält,

denn Wurzel und Kraut derselben sind ebenfalls zu diuretischen Kuren bei Herzfehlern mit Erfolg benutzt worden.

Lit. Marmé, Göttinger gel. Nachrichten 1867. — Die Lit. bis 1883 habe ich zusammengestellt in Schm. Jb. Bd. **179**, p. 188. — Coze & P. Simon, Bull. de thér. 1883, II, p. 489. — Maragliano, Med. Cbl. 1883, p. 769. — Durand, siehe oben. — Leubuscher, Z. f. kl. M. Bd. 7, p. 581. — S. Beyer, Studies from the biol. Lab. of Hopkins Univ. 1884, 3, 93. — Greenish, Pharm. Journ. and Trans. 1883, p. 1058. — H. Falkenheim, D. Arch. f. kl. M. Bd. **36**, 1884. — H. Thomson, Ueber die Beeinfl. periph. Gefässe durch pharmak. Agentien. Diss. Dorpat 1886 (Versuche unter mir mit Convallamarin, Scillain, Helleborein etc.). — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **22**, 1887, p. 97. — Pouchet & Chevallier, Nouv. Remèdes 1903, Nr. 14. — Senf, Z. d. allgem. österr. Ap.-Ver. 1904, Nr. 14. — E. Hoffmann, M. m. W. 1904, p. 1967. — Moritz Maier, Vj. f. ger. M. Bd. **36**, 1906, H. 1.

3. In der Knolle der Meerzwiebel, Scilla maritima L. s. Urginea Scilla Steinh. (Liliaceae) findet sich neben zahlreichen nadelartigen Krystallen von oxalsaurem Kalk (vergl. S. 72, Fig. 5, Nr. 7), neben einem linksdrehenden Kohlehydrate, dem Sinistrin und neben einem nach Moeller und nach Fronmüller Betäubung und Konvulsionen veranlassenden Stoffe, Namens Scillin, ein in der Weise des Digitalins wirkendes Glykosid bezw. Glykosidgemisch, welches Moeller und Husemann als **Scillipikrin** und **Scillitoxin** bezeichnet haben. v. Jarmerstedt fand unter Schmiedeberg nur ein wirksames Glykosid und nannte es **Scillain.** Kurtz stellte die Formel $(C_6H_{10}O_3)_x$ fest und fand als Produkte der hydrolytischen Spaltung ausser Traubenzucker Buttersäure und Isopropylalkohol. Das Scillain ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Aether aber schwer löslich. Es schmeckt bitter. Nehmen wir in obiger Formel $x = 9$ an, so erhalten wir die Formel $C_{54}H_{90}O_{27}$. Diese steht der des Convolvulins (vergl. S. 566) $C_{54}H_{96}O_{27}$ nahe. Auch dieses Glykosid liefert bei der Spaltung eine Fettsäure. Die galenischen Präparate der Scilla bedingen so starke Nebenwirkungen (Nausea, Erbrechen, Hautentzündung), dass die Scillainwirkung aufs Herz lange Zeit ganz übersehen worden ist. Hoffmann sah durch frische Blätter und Wurzel der Scilla bei 2 Kranken Bläscheneruptionen an Armen und Beinen und Maier bei einer alten Dame, welche auf eine Brandwunde frische Blätter der Scilla gelegt hatte, Blasenbildung, Sepsis und Tod folgen. Nach Kunkel kommen zwei Varietäten der Scilla in den Handel, eine rote und eine weisse, von denen die rote die stärker wirkende ist; ferner wirken bei dieser die äusseren Schalen viel intensiver als die inneren, die fast nur Sinistrin enthalten. Weiter soll die im Sommer gesammelte Zwiebel stärker wirken als die im Herbst gesammelte. Wie bei Helleborus, Convallaria und Digitalis wird beim Lagern der Droge das Herzglykosid langsam zersetzt. Die gefässverengende Wirkung des Scillains wurde sowohl von mir als von meinem Schüler Thomson konstatiert. Von Tieren sind besonders Ratten gegen Scilla sehr empfindlich. Darauf beruht die Anwendung der Droge als Rattengift. Schweine, Hunde, Katzen bekommen schon nach 0,2—2,0 g Bulbus Scillae Brechdurchfall und Harnvermehrung, sterben aber erst nach der 20mal grösseren Dose. Die Sektion ergab bei derartigen Versuchen Hertwigs Darm- und Nierenentzündung. Pferde kommen bei Eingabe von 30 g der Droge noch mit dem Leben davon,

sterben aber an 60 g. 6 Schweine, welche Meerzwiebel-Rattengift gefressen hatten, erkrankten nach Kleinpaul unter rotlaufartigen Erscheinungen und Krämpfen. — Leichte Vergiftungen durch medizinalen Gebrauch der Scillapräparate waren bei Menschen früher nicht selten. So berichtet Trumann, dass Kinder, welche Sirupus Scillai halbtheelöffelweise nahmen, unter Brechdurchfall, Schwäche und Aussetzen des Pulses erkrankten, und dass zwei derselben plötzlich starben. Die bei Einreibung des frisch ausgepressten Meerzwiebelsaftes gegen Rheumatismus auftretende Hautreizung beruht in erster Linie auf der mechanischen Läsion durch die obengenannten Rhaphiden und erst in zweiter auf den in die lädierte Haut eindringenden gelösten Giften. — Die von Gärtnern unter dem Namen Meerzwiebel dem Publikum als Volksheilmittel z. B. gegen Brandwunden verkauften Zwiebeln stammen seit Jahrzehnten nicht mehr von Scilla, sondern von Ornithogallum caudatum, Orn. altissimum und Orn. scilloides, welche ungenügend untersucht sind.

Fig. 142.



Coronilla scorpioides mit Früchten.

Lit. Schroff, Monographie der Scilla. Wien 1864. — Carl Moeller, Ueber Scillipikrin, Scillitoxin und Scillin. Diss. Göttingen 1878. — Alex. v. Jarmersted, Arch. exp. P. Bd. **11**, 1879, p. 23. — Trumann, Lancet 1886, II; Ther. Mh. 1887, p. 37. — Kobert, Schm. Jb. Bd. **197**, 1883, p. 197 (weitere Lit.). — Derselbe, Arch. exp. P. Bd. **22**, 1887, p. 96. — Thomson l. c. — Kurtz, Ueber Scillain. Diss. Erlangen 1893 (chemisch). — Fröhner, Tox. p. 196.

4. Die in Mittel- und Südeuropa einheimische Skorpionpeltsche oder Skorpionkronenwicke, Coronilla scorpioides Koch (Papilionaceae) enthält in ihren sehr kleinen Samen neben Pseudokumarin ein von E. Reeb & Schlagdenhauffen isoliertes Glykosid **Coronillin** von ausgesprochener Digitalinwirkung. Die Blätter erregen Durchfall und Erbrechen. Die Samen der Pflanze, welche als Unkraut in Lothringen wächst, waren unter die Gerste geraten und gaben dem daraus bereiteten Biere einen bitteren Geschmack und veranlassten üble Zufälle. Dies führte zur Prüfung der Samen. Unsere Fig. 142 zeigt auf 2/3 der natürlichen Grösse verkleinert ein Exemplar unserer Pflanze mit den Früchten, welche dem Schwanze eines Skorpions nicht unähnlich sind. Die ersten Versuche mit dem von den Entdeckern rein dargestellten Glykoside habe ich 1886 angestellt. Prevost, welcher die Zugehörigkeit zur Digitalingruppe 1896 bestätigte, stellte fest, dass das Coronillin der Intensität seiner Wirkungen nach dem Digitoxin nahe

kommt. Die von Spillmann & Haushalter bei Herzkranken als erlaubt betrachteten Dosen desselben von 0,2—0,6 g pro Tag möchte ich wie Prevost als entschieden toxische bezeichnen. Ratten, welche gegen Scillain besonders empfindlich sind, sind für Coronillin auffallend wenig empfindlich. Kakowski konnte feststellen, dass das Coronillin sich am überlebenden Warmblüterherzen dadurch vom Digitoxin prinzipiell unterscheidet, dass es die Koronargefässe nicht verengt, sondern wie Adonidin erweitert. — In anderen Spezies von Coronilla wurden andere Stoffe gefunden, so z. B. ein cytisinähnliches Alkaloid Coronillein, ein Indikan und ein eigenartiges Glykosid Corominit.

Lit. Schlagdenhauffen & E. Reeb, Journ. de Pharm. d'Alsace-Lorr. 1884, p. 419; 1888, p. 103; 1889, août (meine Versuche); 1890, p. 3; 1893, p. 144; 1896, févr.; Nouv. Remèdes 1896, p. 668. — Delectonsky, Arch. internat. de Pharmacod. **3**, 1896, H. 1—2; Pharmaz. Ztschr. f. Russl. 1894, p. 455. — J. L. Prevost, Rév. méd. de la Suisse rom. 1896, p. 14. — Kakowski, siehe das Citat auf S. 1204.

5. Nachdem Schlagdenhauffen & E. Reeb im Extrakt des Goldlack, Cheiranthus Cheiri L. (Cruciferae), 1896 eine aufs Herz wirkende Substanz entdeckt hatten, hat M. Reeb aus den Blättern und den Samen der Pflanze je zwei wirksame Stoffe abgeschieden, nämlich ein zur Digitalingruppe gehöriges wasserlösliches Glykosid **Cheiranthin** und ein Alkaloid Cheirinin $C_{18}H_{35}N_3O_{17}$ sowie Cholin. Noch 0,1 mg ruft an kleinen Temporarien und Eskulenten Herzstillstand hervor. Das Cheirinin stellt Reeb in die Gruppe des Chinins. Vergiftungen durch Goldlack sind mir nicht bekannt, könnten aber bei Kindern doch vorkommen. Die Pflanze hat früher der Volksmedizin angehört. So sagt Lonicerus 1616 vom Wasserauszug der Blüten: „also getrunken erwärmets und kräfftigets das erkaltete Herz", und auf dem Lande in Frankreich trinken einem Berichte des Jahres 1874 zufolge die Leute gegen Harngries und Wassersucht täglich ein halbes Glas Weisswein mit dem frischen Safte der Pflanze. Ich möchte diese ungenaue Dosierung für gefährlich erklären.

Lit. Schlagdenhauffen & E. Reeb, Journ. de Pharm. d'Alsace-Lorr. 1896. — M. Reeb, Arch. exp. P. Bd. **41**, 1898, p. 302. — Derselbe, Weitere Untersuchungen über die wirks. Bestandteile des Goldlacks. Diss. Strassburg 1899.

6. In den Samen von Erysimum nanum compactum aureum (Cruciferae) fanden Schlagdenhauffen & E. Reeb ein dem Cheiranthin der Wirkung nach nahestehendes bitteres Glykosid **Erysimin** $C_{16}H_{28}O_8$, welches in Wasser und in Alkohol leicht löslich, in Aether und Chloroform aber unlöslich ist. Aus der konz. wässerigen Lösung lässt es sich durch Aussalzen abscheiden. Die Wirkung auf das Herz ist eine sehr starke. Daneben enthalten diese Samen noch ein das Centralnervensystem lähmendes Alkaloid. Es besteht also grosse Analogie zum Goldlack. Ein senföllieferndes Glykosid, welches in Cruciferen, wie wir S. 536—538 besprochen haben, recht verbreitet ist, liess sich in der in Rede stehenden Pflanze nicht nachweisen.

Lit. Schlagdenhauffen & Reeb, Journ. de Pharm. d'Als.-Lorr. 1900, Nov.-Déc.

Ueber Oleander wird unten mit gesprochen werden.

3. Strophanthusglykoside.

Botanisches. Livingstone gebührt das Verdienst, auf das Kombé-Pfeilgift bei Gelegenheit seiner Expedition an den Zambesi aufmerksam gemacht zu haben. Er erklärte ganz richtig eine Strophanthusart als Stammpflanze dieses Giftes. 1864 kam ein blühender Zweig dieser Pflanze nach Kew, wo Oliver ihn irrig als zu Strophanthus hispidus P. D. C. (Apocynaceae) gehörig bestimmte. Dieser Angabe folgend hat auch Fraser, welcher die Samen dieser Pflanze als Arzneimittel in den europäischen Arzneischatz einführte, für seine erste Mitteilung (1872) wie für seine eingehende Monographie dieses Mittels (1890) die Bezeichnung Strophanthus hispidus gewählt, obwohl Oliver schon 1871 die fragliche Pflanze als eine neue Art erkannt und mit dem Namen Strophanthus Kombé belegt hatte. Die Samen beider Arten färben sich auf dem Querschnitt mit konz. H_2SO_4 grün. Später wurden viele andere Arten von Strophanthus entdeckt und ihre Samen auf den Markt gebracht. Die Unterscheidung der Samen der 25 bis jetzt bekannten Strophanthusarten, von denen nur 6 nach Tuthill Herzgifte enthalten, ist so schwierig, dass der botanische Hauptspezialist für unsere Gattung, Gilg, noch heute erklärt, dass er nicht im stande ist, nach botanischen Merkmalen diese Samen zu unterscheiden. Nur der Same einer Art ist von jedermann leicht aus anderen herauszufinden, weil er unbehaart ist und eine leuchtend gelbe bis gelbbraune Farbe hat. Er gehört zu der Spezies Strophanthus gratus Wall. et Hook. s. Str. glaber Max Cornu, die in Westafrika von der Sierra Leone bis an die Kongomündung verbreitet ist. Gilg, Thoms & Schedel haben daher diese Art zu medizinischen Zwecken empfohlen, namentlich da sich auch aus ihr das wirksame Prinzip Strophanthin ohne Mühe in Krystallen gewinnen lässt. Die Früchte aller Strophanthusarten sind zweiteilige Balgfrüchte, die bei Str. hispidus bis 40 cm lang werden können, und die beim Reifen an der Bauchnaht sich öffnen. Die Samen, welche 10—20 mm lang sind, tragen einen behaarten Schopf. Der Querschnitt der Gratussamen färbt sich mit Schwefelsäure nicht grün, sondern rot. In der Wurzel von Strophanthus hispidus fand Karsten neben Cholin und Trigonellin 0,6—0,7% Strophanthin.

Chemisches. Sämtliche Strophanthussamenarten enthalten ein bitter schmeckendes Glykosid, zum Teil neben kleinen Mengen von Cholin und Trigonellin. Nach Thoms bezeichnet man alle diese Glykoside als Strophanthine und unterscheidet das aus Str. gratus als **g-Strophanthin,** das aus Str. hispidus als **h-Strophanthin,** das aus Str. Kombé als **k-Strophanthin** und das aus Str. Emini als **e-Strophanthin.** Das g-Strophanthin ist identisch mit dem von Arnaud aus Acocanthera- bezw. Ouabaioholz isolierten **Ouabain.** Es hat nach Thoms in Krystallform die Zusammensetzung $C_{30}H_{46}O_{12} + 9 H_2O$. Das von Arnaud aus Kombésamen analysierte k-Strophanthin hat die Formel $C_{31}H_{48}O_{12}$ und wurde daher von diesem Autor als **Methylouabain** angesprochen, während Feist es als **Pseudostrophanthin** bezeichnet und ihm die Formel $C_{40}H_{60}O_{16}$ giebt,

während er einem andern Strophanthin die Formel $C_{40}H_{66}O_{19}$ zuschreibt. Vermutlich stammte dieses aus Glabersamen. Das g-Strophanthin löst sich in Wasser beim Kochen sehr leicht, in der Kälte 1 : 100, in Amyl- und Isobutylalkohol 1 : 30, in Chloroform nur 1 : 30 000 und in Aether noch weniger. In konz. Schwefelsäure löst es sich mit roter Farbe, die bei Wasserzusatz in Grün umschlägt. Die wässerige Lösung dreht links. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure entsteht Rhamnose und Strophanthidin. Zum Ausschütteln des g-Strophanthins aus wässeriger Lösung mittels Amylalkohol ist Aussalzen erforderlich.

Aet. Die von Strophanthuspfeilen getroffenen Menschen sterben in 10—15 Min. Die verschiedenen Strophanthine besitzen zwar sämtlich die typische Herzwirkung, unterscheiden sich aber nach Feist durch die Intensität der Wirkung. Ferner kommt bei den zumeist zu ärztlichen Zwecken verwendeten Tinkturen der Prozentgehalt der benutzten Samen an wirksamer Substanz in Betracht, der nach Tuthill für die von Strophanthus hispidus 0,65%, für die von Str. Kombé 0,95% und die für Str. glaber 5% des betreffenden Strophanthins beträgt. So wird es verständlich, dass die Wirkungsintensität der käuflichen Tinkturen sich bei physiologischer Prüfung zwischen sehr grossen Grenzen schwankend erwies. So werden die von vielen Aerzten gelegentlich beobachteten Intoxikationen verständlich. Ich verweise auf die Diskussionen im Berliner Verein für innere Medizin vom 9 u. 16. Jan. 1888. Fürbringer sah drei solche Vergiftungen letal ausgehen. In Deutschland wird jetzt die Tinktur aus Kombésamen hergestellt.

Wirk. Während über die nützliche Wirkung der Strophanthuspräparate bei Herzkranken mit Kompensationsstörungen kein Zweifel ist, sind die Meinungen über die Beeinflussung des Pulses und der Gefässe geteilt. Einige Autoren, wie z. B. Günther, behaupten, dass ein Stadium der Vagusreizung bei Strophanthin gar nicht wahrzunehmen wäre, während andere wie Hochheim es gerade so wie bei der Digitalis haben eintreten sehen. Nach Kakowskis Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen unterscheiden sich k-Strophanthin und g-Strophanthin dadurch, dass ersteres die Herzthätigkeit verlangsamt, letzteres nicht. Für eine Gefässverengerung muss ich nach meinen eigenen Versuchen sowie nach denen meines Schülers Kakowski entschieden eintreten, und auch Blumenau und Günther stimmen uns bei, während Fraser, Langaard, Paschkis & Zerner sowie Livierato und Popper die Gefässverengerung bestreiten. Günther erklärt ausdrücklich, dass Strophanthin die spezifische Wirkung hätte, das Brechcentrum zu reizen, während andere gerade das Fehlen von Nausea und Erbrechen als den Hauptvorzug der Strophanthustinktur vor den Digitalispräparaten rühmen. Die letale Dose des g-Strophanthins bei subkutaner Einspritzung beträgt nach Schulz für Katzen und Hunde 0,1—0,2 mg pro kg Körpergewicht. Innerlich ist die 10fache Dose erforderlich. Für g-Strophanthin schlägt Hochheim beim Menschen 5 mg als Maximaldose, die im Laufe eines Tages höchstens sechsmal gegeben werden soll, vor. Nach meinen Tierversuchen würde ich sie kleiner ansetzen.

Lit. Hardy & Gallois, Journ. de Pharm. 25, 1877, p. 177 Strophanthin. — Arnaud, Compt. rend. 106, 1888, p. 1011 u. 107, 1888, p. 179 u. 1162. — E. Gley, ebenda 107, 1888, p. 348 (Ouabain wirkt stärker als Str.). — Hartmann, Pharm. Ztg. 1887, Nr. 51 u. 52 (orientierender Artikel über Strophanthus mit Abb.; vergl. Schm. Jb. Bd. 221, p. 157; Ther. Monatsh. 1887, Aug.; Zeitschr. d. österr. Ap.-Vereins 27, 1889, p. 619; Chem.-Ztg. 1887, Nr. 2. — Holleston, Pharm. Journ. and Trans. 1887, p. [illegible] (Pericarp und Haare von Strophanthus wirken schwächer als Samen). — E. M. Holmes, ibid. p. 903 (Verfälschungen von Stroph.). — Pantridge & Zerner, Wiener med. Jb. 1887. — Prévost, Revue méd. de la Suisse rom. 1887, Dez. — [illegible], Journ. de pharm. et de chim. 25, 1887, p. 593 (Chem. Strophanthin). — Eichert, Therap. Gaz. 1887, p. 371. — E. Steinach, Wiener kl. W. 1888, Nr. 21—23 (Wirk. des Stroph. speziell auf sensible Nerven). — [illegible] Nikolajew, Material zur Pharmakologie der Sem. Strophanthi. Diss. Petersburg 1888 (russisch; ref. in Schm. Jb. Bd. 221, p. 155. — E. Renning, Einw. des Strophanthins auf das Froschherz. Diss. Würzburg 1889. — Blumenau, B. kl. W. 1888, Nr. 4 u. 5. — Seelentag, Diss. München 1888. — Langgaard, Ther. Mh. 1888, p. 159 u. 306. — J. Popper, [illegible] M. 16, 1889, p. 97. — E. Delsaux, Sur l'action phys. et thér. du Strophanthus. Bruxelles 1888. — Liebermann, Schm. Jb. Bd. 224, 1889, p. 150. — Thom. Fraser, Strophanthus hispidus, its natural history, chemistry and pharmacology. Sep.-Abdr. aus Transact. Roy. Soc. of Edinburgh 35, 1890 u. 36, 1891. — E. M. Holmes, Pharm. Journ. and Trans. 1891, p. 868 u. 927 (wichtige Uebersicht über 17 Handelssorten). — [illegible], Pharm. Era 20, 1898, Nr. 7. — Arnaud, Compt. rend. 126, 1898, p. 346, 1208, 1280, 1654, 1873. — Kohn & Kulisch, Chem. Ber. Jg. 31, 1898, p. 514; Wiener Mh. 19, p. 385. — Feist, Chem. Ber. Jg. 31, 1898, p. 534 u. Jg. 33, 1900, p. 2063 u. 2091; Ap.-Ztg. 1900, Nr. 56—58. — Arth. Schulz, Z. f. ges. M. Bd. 21, 1901, p. 290. — Kirsten, Ber. d. D. pharm. Ges. Jg. 12, 1902, p. 241. — E. Gilg, Strophanthus, in Engler, Monographien afrikanischer Pflanzenfamilien und -gattungen Bd. 7. Leipzig 1903. — Stollberg & Magnus, Arch. exp. P. Bd. 47, 1902, p. 136 u. 262. — Gilg, Thoms & Schedel, Die Strophanthusfrage. Mit 1 Tafel. Berlin 1904 (aus den Ber. der D. pharm. Ges.). — A. Fischer, Ther. Mh. 1904, H. 6. — J. Brissard, Étude botanique et chim. de la Strophanthine. Toulouse 1904. — L. G. [illegible], Münch. med. W. Bd. 17, 1905, p. 964. — A. Weigel, Pharm. Centr.-Halle 1905, Nr. 48, p. 955. — [illegible] & [illegible], [illegible] 1905, Sept. — [illegible], Arch. internat. de Pharmacod. 15, 1905, p. 43. — L. Hartstein, Int. Cbl. 1906, Nr. 8, p. 65. — Holmes, Pharm. Journ. 1906, march 17, p. 321.

Anhang. Wir wollen hier einige andere ausländische Pflanzen mit digitalinartigen Herzgiften kurz aufzählen.

1. Die Familie der Apocynaceen enthält ausser Strophanthus noch eine Reihe anderer Pflanzen von meist ähnlicher Wirkung. Aus Acocanthera abyssinica u. Acoc. Deflersii Schwf. wird ein Pfeilgift **Acocantherin** gewonnen, welches nach Faust die Formel $C_{32}H_{50}O_{12}$ hat. Das g-Strophanthin ist also um eine Methylgruppe reicher als das Ouabain der Acocanthera Ouabaio Cathel und um eine Methylgruppe ärmer als das Acocantherin. Aus Acocanthera Schimperi Benth. & Hook. = Carissa Schimperi A. DC. gewannen Fraser & Tillie das **Acocantherin** $C_{32}H_{50}O_{12}$, welches der Formel nach dem von Boehm aus Adenium Boehmianum Schinz gewonnenen **Echujin** $C_{32}H_{50}O_{12}$ sehr nahe steht. Beide wirken typisch digitalinartig. Auch Acocanthera venenata G. Don von Cap enthält in ihren Früchten ein wohl analoges Pfeilgift. Die Carissa ovata v. stolonifera F. M. Bailey in Australien enthält nach Bancroft das Herzgift **Carissin**. Der Same von Tanghinia madagascariensis Petit = Cerbera Tanghinia Hook. in Madagaskar dient zu Gottesurteilen und enthält nach Arnaud das Glykosid **Tanghinin**, welches mit dem Cerberin isomer ist und dem Thevetin und Thevetosin nahe steht. Der Same

der Cerbera Odallam Gärtn. in Indien und Java enthält **Odallin** und **Cerberin.** Letzteres findet sich neben **Thevetin** auch noch in den entfetteten Presskuchen von Cerbera Thevetia L. s. Thevetia neriifolia Juss., die in West- und Ostindien gewonnen werden. Nach einer Analyse meines Schülers Zotos dürfte es die Formel haben $C_{25}H_{38}O_{12}$; Husemann fand für ein Glykosid dieser Pflanze die Formel $C_{27}H_{42}O_{12}$, welche um zwei Methylgruppen reicher ist als die unsrige. Die Formeln zeigen, dass beide Gifte mit den oben genannten analysierten Stoffen chemisch verwandt sein können. Wir fanden, dass noch 0,1 mg Cerberin genügt, um bei kleinen Fröschen Systole zu erzeugen. Das von uns selbst dargestellte Gift der Cerbera lactaria Ham. wirkte analog, aber schwächer. Als letale Dose des Cerberins bei subkutaner Einspritzung fanden wir für Hunde 1,8 mg pro kg Körpergewicht; bei Katzen betrug sie 3,1 mg, bei Kaninchen 50 mg und bei Igeln 180 mg pro kg Tier. Die Gefässe der meisten Körperorgane werden von Cerberin nach unseren Versuchen verengt, nur die der Niere bei gewisser Dose zunächst erweitert. Kleine Mengen des Giftes konnten im Harn nachgewiesen werden. — Der Milchsaft der Wurzeln des indianischen Hanfs, Apocynum cannabinum L., Apocynum piscatorium Dougl. und Apocynum androsaemifolium L., die in Nordamerika heimisch sind, enthalten **Apocynein** und **Apocynin.** Beide wurden von Schmiedeberg dargestellt und als typische Glieder der Digitalinreihe erkannt. Kostkiewicz fand, dass die von Apocynum cannabinum hervorgebrachte Blutdrucksteigerung die durch Digitalis oder Strophanthus erzielbare an Stärke noch übertrifft. Pawinsky empfiehlt daher das Fluidextrakt der genannten Pflanze dringend als Ersatzmittel der Digitalis besonders bei Herzkranken mit Wassersucht. Die erzielte Diurese war in allen Fällen eine vorzügliche. — In den Blättern des gewöhnlichen Oleanders, Nerium Oleander L. fand Schmiedeberg zwei hierher gehörige Glykoside, von denen das **Neriin** nach dem Genannten mit Digitalein der Digitalis identisch zu sein scheint und daher besser als **Oleander-Digitalein** bezeichnet wird. Das andere bezeichnet er als **Oleandrin,** welches im Gegensatz zum Neriin in Wasser kaum löslich ist. Die frische Rinde scheint noch giftiger als die Blätter zu sein. Durch Essen von Fleisch, welches an einem frisch geschnitzten Oleanderspiess gebraten war, sind einem Berichte Ricords zufolge von 12 Soldaten sieben, und einem Berichte Reveils zufolge in einem analogen Falle von 300 Soldaten „viele" gestorben. 2 Soldaten, welche ein Oleanderblätterdekokt getrunken hatten, bekamen Koliken, Schwindel, Schläfrigkeit, Schwanken, kalten Schweiss, Pulsverlangsamung und starke Pupillenerweiterung. Frauen, welche Oleanderschnaps getrunken hatten, bekamen Brechdurchfall (mit Blut), Betäubung und Pulsverlangsamung. Haustiervergiftungen durch Oleander sind im Süden nichts seltenes, kommen aber auch bei uns vor. Während bei uns meist nur Hühner, Enten, Gänse die Opfer derselben sind, kommen dort auch Erkrankungen von Pferden und Rindern, ja selbst Ziegen vor. Bei allen diesen Tieren ist die Erkrankung eine sehr ernste und verläuft mit Koliken, Durchfällen, Aufregung, Zittern, Taumeln, Pupillenerweiterung und Störungen der Pulsfrequenz. Die Sektion ergab ausnahmslos Gastroenteritis, gelegentlich auch subendokardiale Ekchymosen. — Der

Lit. Hardy & Gallois, Journ. de Pharm. 25, 1877, p. 177 (Strophanthin). — Arnaud, Compt. rend. **106**, 1888, p. 1011 u. **107**, 1888, p. 179 u. 1162. — E. Gley, ebenda **107**, 1888, p. 348 (Ouabain wirkt stärker als Str.). — Husemann, Pharm. Ztg. 1887, Nr. 50 u. 51 (orientierender Artikel über Strophanthus, mit Abb.); vergl. Schm. Jb. Bd. **221**, p. 137; Ther. Monhfte. 1887, Aug.; Ztschr. d. österr. Ap.-Vereins **27**, 1889, p. 619; Chem.-Ztg. 1887, Nr. 2. — Rolleston, Pharm. Journ. and Trans. 1887, p. 761 (Pericarp und Haare von Strophanthus wirken schwächer als Samen). — E. M. Holmes, ibid. p. 903 (Verfälschungen von Stroph.). — Paschkis & Zerner, Wiener med. Jb. 1887. — Prevost, Revue méd. de la Suisse rom. 1887, déc. — J. L. Soubeiran, Journ. de pharm. et de chim. **25**, 1887, p. 593 (Inein, Strophantidin). — Kobert, Therap. Gaz. 1887, p. 371. — E. Steinach, Wiener kl. W. 1888, Nr. 21—22 (Wirk. des Stroph., speziell auf sensible Nerven). — F. F. Milejew, Material zur Pharmakologie der Sem. Strophanthi. Diss. Petersburg 1888, russisch, ref. in Schm. Jb. Bd. **221**, p. 138. — H. Reusing, Einw. des Strophanthins auf das Froschherz. Diss. Würzburg 1889. — Blumenau, B. kl. W. 1888, Nr. 4 u. 8. — Senestrey, Diss. München 1888. — Langgaard, Ther. Mh. 1888, p. 180 u. 306. — J. Popper, Z. f. kl. M. **16**, 1889, p. 97. — E. Delsaux, Sur l'action phys. et thér. du Str. hispidus. Bruxelles 1889. — Livierato, Schm. Jb. Bd. **224**, 1889, p. 130. — Thom. Fraser, Strophanthus hispidus, its natural hystory, chemistry and pharmacology. Sep.-Abdr. aus Transact. Roy. Soc. of Edinburgh **35**, 1890 u. **36**, 1891. — E. M. Holmes, Pharm. Journ. and Trans. 1893, p. 868 u. 927 (wichtige Uebersicht über 15 Handelssorten). — Tuthill, Pharm. Era **20**, 1898, Nr. 7. — Arnaud, Compt. rend. **126**, 1898, p. 346, 1208, 1280, 1654, 1873. — Kohn & Kulisch, Chem. Ber. Jg. **31**, 1898, p. 514; Wiener Mh. **19**, p. 385. — Feist, Chem. Ber. Jg. **31**, 1898, p. 534 u. Jg. **33**, 1900, p. 2063 u. 2091; Ap.-Ztg. 1900, Nr. 55—56. — Arth. Schulz, Vj. f. ger. M. Bd. **21**, 1901, p. 293. — Karsten, Ber. d. D. pharm. Ges. Jg. **12**, 1902, p. 241. — E. Gilg, Strophanthus, in Engler, Monographien afrikanischer Pflanzenfamilien und -gattungen Bd. **7**, Leipzig 1902. — Gottlieb & Magnus, Arch. exp. P. Bd. **47**, 1902, p. 135 u. 262. — Gilg, Thoms & Schedel, Die Strophanthusfrage. Mit 2 Tafeln. Berlin 1904; aus den Ber. der D. pharm. Ges. — G. Günther, Ther. Mh. 1904, H. 6. — J. Brissaud, Étude historique et exp. de la Strophanthine. Toulouse 1904. — C. G. Santesson, Skand. Arch. Bd. **17**, 1905, p. 389. — G. Weigel, Pharm. Centr.-Halle 1905, Nr. 49, p. 922. — Caesar & Loretz, Geschäftsbericht 1905, Sept. — Kakowski, Arch. internat. de Pharmacod. **15**, 1905, p. 43. — K. Hochheim, Inn. Cbl. 1906, Nr. 3, p. 65. — Holmes, Pharm. Journ. 1906, march 17, p. 312.

Anhang. Wir wollen hier einige andere ausländische Pflanzen mit digitalinartigen Herzgiften kurz aufzählen.

1. Die Familie der Apocynaceen enthält ausser Strophanthus noch eine Reihe anderer Pflanzen von hierher gehöriger Wirkung. Aus Acocanthera abyssinica s. Acoc. Deflersii Schwf. wird ein Pfeilgift **Acocanthin** gewonnen, welches nach Faust die Formel $C_{32}H_{50}O_{12}$ hat. Das k-Strophanthin ist also um eine Methylgruppe reicher als das Ouabain der Acocanthera Ouabaio Cathel. und um eine Methylgruppe ärmer als das Acocanthin. Aus Acocanthera Schimperi Benth. & Hook. s. Carissa Schimperi A. DC. gewannen Fraser & Tillie das **Acocantherin** $C_{30}H_{48}O_{13}$, welches der Formel nach dem von Boehm aus Adenium Boehmianum Schinz gewonnenen **Echujin** $C_{30}H_{48}O_{12}$ sehr nahe steht. Beide wirken typisch digitalinartig. Auch Acocanthera venenata G. Don. vom Cap enthält in ihren Früchten ein wohl analoges Pfeilgift. Die Carissa ovata v. stolonifera F. M. Bailey in Australien enthält nach Bancroft das Herzgift **Carissin.** Der Same von Tanghinia madagascariensis Pet. s. Cerbera Tanghinia Hook. in Madagaskar dient zu Gottesurteilen und enthält nach Arnaud das Glykosid **Tanghinin,** welches mit dem Cerberin isomer ist und dem Thevetin und Thevetosin nahe steht. Der Same

der Cerbera Odallam Gärtn. in Indien und Java enthält **Odallin** und **Cerberin.** Letzteres findet sich neben **Thevetin** auch noch in den entfetteten Presskuchen von Cerbera Thevetia L. s. Thevetia neriifolia Juss., die in West- und Ostindien gewonnen werden. Nach einer Analyse meines Schülers Zotos dürfte es die Formel haben $C_{25}H_{38}O_{12}$; Husemann fand für ein Glykosid dieser Pflanze die Formel $C_{27}H_{42}O_{12}$, welche um zwei Methylgruppen reicher ist als die unsrige. Die Formeln zeigen, dass beide Gifte mit den oben genannten analysierten Stoffen chemisch verwandt sein können. Wir fanden, dass noch 0,1 mg Cerberin genügt, um bei kleinen Fröschen Systole zu erzeugen. Das von uns selbst dargestellte Gift der Cerbera lactaria Ham. wirkte analog, aber schwächer. Als letale Dose des Cerberins bei subkutaner Einspritzung fanden wir für Hunde 1,8 mg pro kg Körpergewicht; bei Katzen betrug sie 3,1 mg, bei Kaninchen 50 mg und bei Igeln 180 mg pro kg Tier. Die Gefässe der meisten Körperorgane werden von Cerberin nach unseren Versuchen verengt, nur die der Niere bei gewisser Dose zunächst erweitert. Kleine Mengen des Giftes konnten im Harn nachgewiesen werden. — Der Milchsaft der Wurzeln des indianischen Hanfs, Apocynum cannabinum L., Apocynum piscatorium Dougl. und Apocynum androsaemifolium L., die in Nordamerika heimisch sind, enthalten **Apocynein** und **Apocynin.** Beide wurden von Schmiedeberg dargestellt und als typische Glieder der Digitalinreihe erkannt. Kostkiewicz fand, dass die von Apocynum cannabinum hervorgebrachte Blutdrucksteigerung die durch Digitalis oder Strophanthus erzielbare an Stärke noch übertrifft. Pawinsky empfiehlt daher das Fluidextrakt der genannten Pflanze dringend als Ersatzmittel der Digitalis besonders bei Herzkranken mit Wassersucht. Die erzielte Diurese war in allen Fällen eine vorzügliche. — In den Blättern des gewöhnlichen Oleanders, Nerium Oleander L. fand Schmiedeberg zwei hierher gehörige Glykoside, von denen das **Neriin** nach dem Genannten mit Digitalein der Digitalis identisch zu sein scheint und daher besser als **Oleander-Digitalein** bezeichnet wird. Das andere bezeichnet er als **Oleandrin,** welches im Gegensatz zum Neriin in Wasser kaum löslich ist. Die frische Rinde scheint noch giftiger als die Blätter zu sein. Durch Essen von Fleisch, welches an einem frisch geschnitzten Oleanderspiess gebraten war, sind einem Berichte Ricords zufolge von 12 Soldaten sieben, und einem Berichte Reveils zufolge in einem analogen Falle von 300 Soldaten „viele" gestorben. 2 Soldaten, welche ein Oleanderblätterdekokt getrunken hatten, bekamen Koliken, Schwindel, Schläfrigkeit, Schwanken, kalten Schweiss, Pulsverlangsamung und starke Pupillenerweiterung. Frauen, welche Oleanderschnaps getrunken hatten, bekamen Brechdurchfall (mit Blut), Betäubung und Pulsverlangsamung. Haustiervergiftungen durch Oleander sind im Süden nichts seltenes, kommen aber auch bei uns vor. Während bei uns meist nur Hühner, Enten, Gänse die Opfer derselben sind, kommen dort auch Erkrankungen von Pferden und Rindern, ja selbst Ziegen vor. Bei allen diesen Tieren ist die Erkrankung eine sehr ernste und verläuft mit Koliken, Durchfällen, Aufregung, Zittern, Taumeln, Pupillenerweiterung und Störungen der Pulsfrequenz. Die Sektion ergab ausnahmslos Gastroenteritis, gelegentlich auch subendokardiale Ekchymosen. — Der

Strychnin u. Brucin). — Zanda, Archivio per le scienze med. **17**, Nr. 4; Medical Magazine **13**, 1904, Nr. 4, p. 297.

Eine zu Gottesurteilen und zur Herstellung von Pfeilgift verwendete Pflanze ist Erythrophloeum guineense G. Don. (Leguminosae, Unterfam. Caesalpinioideae) am Cap und an der Sierra Leone, deren Rinde als Sassy, Cassa, Mancone, Maçone oder Tali in den Handel kommt. Harnack & Zabrocki haben daraus nach dem Vorgange von Gallois & Hardy ein Alkaloid, **Erythrophlein** genannt, hergestellt. Es ist in Aether leicht löslich. Das von Merck in den Handel gebrachte Präparat hat die Formel $C_{28}H_{43}NO_7$. Es lässt sich spalten, liefert keinen Zucker, wohl aber ein reduzierendes intermediäres Produkt. Das Mercksche Präparat hat reine Digitalinwirkung, während das von Harnack dargestellte nebenbei auch Pikrotoxinwirkung entfaltete. Die letale subkutane Dose für Katzen beträgt 3 mg. Bei lokaler Applikation aufs Auge wirken wässerige Lösungen des Erythrophlein, wie Lewin gefunden hat, erst reizend, dann anästhesierend. Bis zum gewissen Grade kommt diese Wirkung, wie später festgestellt wurde, vielen Stoffen unserer Gruppe zu. Ob die Sassyrinde neben dem Alkaloid etwa auch ein Glykosid von spezifischer Wirkung enthält, ist nach Schmiedeberg noch nicht ausgemacht. — Eine der Sassyrinde in pharmakognostischer Hinsicht (auch mikroskopisch) durchaus ähnliche Rinde kommt als Cortex Muawi in den Handel und wurde von mir mit Jacobsohn untersucht. Sie stammt von einem in Mozambique wachsenden Baume, welcher botanisch mit der Gattung Erythrophloeum nahe verwandt ist oder sogar dazu gehört. Das darin enthaltene Alkaloid **Muawin** liefert wie Erythrophlein beim Spalten mit Salzsäure eine reduzierende Substanz, aber nicht die von Harnack beschriebenen endgültigen Spaltungsprodukte. Für einen kleinen Frosch sind 0,25—0,30 mg des Alkaloids nötig, um Systole zu erzielen. Dem Tode gehen unbedeutende Konvulsionen voraus. Bei Hunden erfolgt der Tod ganz ohne Krämpfe. Die kleinste subkutan letale Dose pro kg Tier beträgt beim Hund 0,5 mg, bei der Katze 0,7 mg, beim Kaninchen 0,8 mg, beim Hahn 0,8 mg, beim Igel 7 mg und bei der Ratte 18 mg. Bei brechfähigen Tieren tritt Erbrechen auf. Der Blutdruck wird nur für kurze Zeit erhöht. Die Gefässe überlebender Organe werden verengt.

Lit. Brunton & Pye, Bartholomews Hosp. Reports **12**; Philos. Transact. **167**, 1876. — Gallois & Hardy, Arch. de Physiol. norm. et path. 1876; Journ. de Pharm. Chim. [4 sér.] **24**, 1876, p. 25; Gaz. méd. de Paris 1876, p. 307. — Harnack & Zabrocki, Arch. exp. P. Bd. **15**, 1882, p. 403. — L. Lewin, B. kl. W. 1888. — Parke & Holmes, Pharm. Journ. and Trans. 1891, Nr. 1085, p. 917. — E. Harnack, B. kl. W. 1895, Nr. 35; Arch. der Pharmazie Bd. **234**, 1896, p. 361. — H. Jacobsohn, Ueber Muawin. Diss. Dorpat 1892.

Der scharfe Saft und die Blüten von Cactus grandiflorus L. s. Cereus grandiflorus Mill. (Cacteae) in Mexiko und Centralamerika enthält nach Dragendorff ein Alkaloid und wahrscheinlich ein Glykosid. Sicher ist, dass er wie Digitalis bei Kranken mit Herzkrankheit und Wassersucht verwendbar ist und auch auf Tiere wie Digitalis wirkt. Das uns hier interessierende wirksame Prinzip, das glykosidische **Cactin**, ist aber noch nicht rein dargestellt worden.

Lit. Orl. Jones, Brit. med. Journ. 1890, Nr. 1515, p. 70. — Boinet & Boy-Teissier, Bull. de thérap. 1891, 30 oct., p. 343. — Williams, Hills, Aulde, Virch. Jbt. 1891, I, p. 448. — Myers, New York med. Journ. 1891, june 13 (Tierversuche). — Pharm. Ztschr. f. Russl. 1894, p. 454 u. 1896, p. 679. — Holmes, Pharm. Journ. and Trans. 1897, Nr. 1417, p. 165.

4. Animalische Stoffe mit Digitalinwirkung.

1. Wie schon S. 468 erwähnt worden ist, besitzt das Krötengift alle Wirkungen einer digitalinhaltigen Droge. Da die Kröten gegen ihr eigenes Gift immun sind, wird es verständlich, dass sie von kleinen Dosen der Digitalinsubstanzen nicht getötet werden. Es gelang Faust den diese Wirkungen bedingenden Stoff, das **Bufotalin** $C_{34}H_{46}O_{10}$, chemisch rein darzustellen. Es macht am Temporarienherzen Peristaltik und Systole; es erhöht bei Warmblütern den Blutdruck und verlangsamt den Puls. Lokal auf die Schleimhaut z. B. des Auges gebracht, bedingt es Conjunctivitis; in die Nase als feiner Staub gebracht veranlasst es stürmisches Niesen. Auch ein hämolytischer Stoff ist im Giftsekret der Kröten enthalten. Pröscher hat einen derselben, welchen er Phrynolysin nennt, aus dem Sekrete von Bombinator igneus und Bufo vulgaris s. cinereus dargestellt. Er ist aber mit dem Bufotalin nicht identisch. Letzteres lässt sich durch Chloroform ausschütteln und aus der Chloroformlösung durch Petroläther ausfällen. Die Löslichkeit in Wasser beträgt nur 1 : 400. Diese Lösung reagiert sauer, da der Stoff weder ein Glykosid noch ein Alkaloid, sondern eine Säure ist. In wässerigen Alkalien ist er daher unter Salzbildung leicht löslich. Diese Salze opalescieren und schmecken stark bitter. Das in konz. Schwefelsäure gelöste Bufotalin färbt sich bei Bromkaliumzusatz tiefbraunrot.

2. Das neben dem Bufotalin im Giftdrüsensekret der Kröten enthaltene, von Faust isolierte neutrale **Bufonin** $C_{34}H_{54}O_2$ hat qualitativ die gleiche Wirkung wie das Bufotalin. Da der Stoff jedoch sehr schwer löslich ist, kann die Resorption und Wirkung nur langsam eintreten. Es gelang jedoch mittels Kaliumbichromat und konz. Schwefelsäure durch vielstündiges Kochen das Bufonin zu einer Säure mit löslichen Salzen zu oxydieren, welche ebenso stark wirken wie Bufotalin.

3. Beide Substanzen, Bufonin und Bufotalin dürften als Cholesterinderivate aufgefasst werden. In der That gelang es Faust, aus dem Cholesterin menschlicher Gallensteine auf künstlichem Wege **ein digitalinähnlich wirkendes Cholesterinderivat** zu erzeugen. Daneben hatte dasselbe noch andere Wirkungen.

4. Im Sekret des S. 471 schon besprochenen Wassermolchs oder Wassersalamanders, Triton cristatus Laur., ist nach Faust ein Stoff, das **Tritonbufotalin,** enthalten, welcher wohl mit dem Bufotalin der Kröten identisch ist oder ihm wenigstens nahe steht. Auch ein hämolytisches Agens ist in diesem Sekrete enthalten. Ob es mit dem digitalinartig wirkenden identisch ist, lässt sich noch nicht sagen.

Lit. Zu den S. 470—472 schon genannten Werken ist soeben noch hinzugekommen Edw. Stanton Faust, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906. Mit erschöpfender Lit.

5. Unorganische Stoffe mit digitalinähnlicher Wirkung.

Wie S. 238 schon besprochen worden ist, besitzen die Salze des **Baryums**, also z. B. Chlorbaryum, gleichzeitig die Wirkungen des Digitalins und des Digitaliresins. Wenn bei innerlicher Darreichung kleiner Dosen diese Wirkungen nicht auftreten, so liegt dies z. T. daran, dass die Sulfate des Magendarmkanals und des Blutes durch Bildung von unlöslichem Baryumsulfat entgiftend wirken. Bis zum gewissen Grade besitzen die löslichen Salze des **Kalciums,** insonderheit das Chlorkalcium, wie S. 230 besprochen worden ist, die Bedeutung eines physiologischen Digitalins für das normale Herz, ohne jedoch es im Ueberschuss zu einem systolischen Stillstand bringen zu können.

6. Corchorin.

Aet. In Japan sind nach Tsuno Vergiftungen von Pferden und Rindern durch die Samen der Jute, Corchorus capsularis L. (Tiliaceae), häufig. Ob auch Menschen dadurch gefährdet worden sind, liess sich nicht feststellen.

Chemisches. Mein Schüler Frieboes fand in aus Java bezogenen Samen von Corchorus capsularis, Corch. capsularis var. bengalensis, Corch. acutangulus L., Corch. argutus und Corch. trilocularis ein sehr bitter schmeckendes glykosidisches Gift Corchorin, welches in Aether kaum löslich ist, wohl aber sich durch Auskochen mit Wasser gewinnen und mittels Bleiessig niederschlagen lässt und vielleicht mit dem Corchorin von Tsuno identisch ist. Mit konz. Schwefelsäure färbt sich das Glykosid grünblau. Daneben ist noch eine zweite, durch Blei nicht fällbare, giftige Substanz sowie ein Farbstoff vorhanden, dessen Lösung grün und dessen ammoniakalische Lösung in Wasser blau fluoresciert. In den Samen von Corchorus olitorius L. dürfte ein anderes Gift, welches noch nicht untersucht worden ist, enthalten sein. Die Samen von Corchorus fascicularis Lem. sind ungiftig und werden gegessen.

Wirk. Das Corchorin schmeckt noch bei 400000facher Verdünnung bitter. In Bezug auf seine resorptive Wirkung steht es zwischen der Digitalingruppe und dem S. 1149 besprochenen Andromedotoxin. Es erregt und lähmt bei Kalt- und Warmblütern das Centralnervensystem, doch sind namentlich bei Kaltblütern die centralen Reizungserscheinungen oft kaum wahrnehmbar, da die Lähmung fast ebenso rasch eintritt als die Reizung. Unabhängig von der Wirkung auf das Nervensystem ist eine digitalinartige Beeinflussung des Herzens, die beim Frosch so rasch eintritt, dass er mit systolisch stillstehendem Ventrikel noch im Zimmer umherhüpft. Bei Warmblütern bekommt man für gewöhnlich wie bei den Stoffen der Digitalingruppe nur diastolischen Herzstillstand; spritzt man die Giftlösung aber in genügender Menge intravenös ein, so kann auch hier systolischer Stillstand eintreten. Der Blutdruck wird wie bei den Mitteln der Digitalingruppe

gesteigert; eine Zusammenziehung der Gefässe isolierter Organe konnte an Kaltblütern nicht nachgewiesen werden.

Dos. let. Für Mittelfrösche 0,05 mg, pro kg Frosch 1,6 mg. Wie gegenüber vielen Substanzen der Digitalingruppe, so sind auch unserem Gift gegenüber die Kröten viel widerstandsfähiger, da sie, wie oben (S. 1221) besprochen wurde, ja selbst ein solches Gift hervorbringen und daher gegen dieses immun sein müssen. Die letale Dose liegt für Bufo vulgaris hundertmal höher als für Rana temporaria. Diese Immunität beruht nicht auf einer Substanz des Blutserums, denn sie ist noch an dem serumfrei durchströmten Krötenherzen nachweisbar; sie liegt also in der Substanz des Herzmuskels mit begründet. Für Warmblüter beträgt die letale Dose pro kg Körpergewicht nach Einspritzung unter die Haut bei Kaninchen 0,2 mg, bei Hunden 0,5 mg, bei Katzen 0,6 mg, bei Tauben 1,2 mg, bei Pferden 3,0 mg, bei Hühnern 8,3 mg.

Sympt. Speichelfluss, Nausea, Erbrechen bei brechfähigen Tieren. Hühner und Tauben trinken begierig das ihnen vorgesetzte Wasser, speien es aber dann nach einiger Zeit wieder aus. Kurz vor dem Tod sinkt bei Vögeln der Kopf nach hinten und dann brechen Krämpfe aus. Bei Säugetieren können je nach der Art der Tiere und der Dose der Vergiftung heftige Krämpfe oder nur leichte Zuckungen auftreten oder selbst letztere fehlen und still der Tod erfolgen. Bei einer Katze kam es zu den hochgradigsten Tobsuchtsanfällen, bei einer anderen fehlten dieselben vollständig. Fische sterben merkwürdigerweise bei Zusatz kleiner Mengen des Giftes zum Wasser nicht, während sie gegen das subkutan eingespritzte Gift sehr empfindlich sind.

Sekt. Es brauchen keine anatomischen Veränderungen einzutreten.

Nachw. Das Gift gelangt im Speichel zur Ausscheidung. Das Fleisch der mit der kleinsten letalen Dose vergifteten Tauben schmeckt gallenbitter infolge seines Corchoringehaltes. Zur Gewinnung des Giftes aus den Organen kocht man dieselben mit Alkohol aus, löst den Verdunstungsrückstand in Wasser, entfernt etwaiges Fett mechanisch und reinigt den Wasserauszug durch Ausfällen mit neutralem Bleiacetat. Das Filtrat der neutralen Bleifällung fällt man mittels ammoniakalischem Bleiessig, wobei das Glykosid mitgefällt wird. Aus dem zersetzten Niederschlag gewinnt man es mittels Alkohol.

Lit. Tsuno, Mh. f. prakt. Tierhk. Bd. 6, 1895, p. 455. — W. Frieboes, Beitr. z. Kenntnis des Corchorins. Diss. Rostock 1906.

Anhang. Man könnte im Anschluss an das Corchorin das S. 1150 besprochene **Andromedotoxin,** die S. 1152 besprochenen **Urechitesgifte** sowie das S. 1136 abgehandelte **Protoveratrin** hier einreihen. Ich habe aus anderen Gründen diese Stoffe schon vorher erledigt.

7. Muskarine.

Chemisches. Verschiedene Substanzen, welche alle der schon S. 1183 erwähnten Gruppe der Ammoniumbasen angehören, und von denen mindestens drei die Formel $C_5H_{15}NO_3$ haben, werden als Muskarine im weiteren Sinne bezeichnet. Das am längsten bekannte ist das von

Schmiedeberg & Koppe 1869 im Fliegenschwamm (vergl. S. 616) neben anderen Stoffen entdeckte, welches die Struktur hat: $(CH_3)_3N{<}{}^{CH_2 \cdot CH(OH)_2}_{OH}$. Es wird zum Unterschied von den anderen drei Arten als **Fliegenpilzmuskarin,** oft aber auch nur als Muskarin (d. h. im engeren Sinne) bezeichnet. Das zweite Muskarin wurde zuletzt von Schmiedeberg & Harnack durch Einwirkung von konz. Salpetersäure auf salzsaures Cholin gewonnen. Nothnagel stellte es unter E. Schmidt bequemer durch Einwirkung von Salpetersäure auf Cholinplatinchlorid dar. Es hat dieselbe Struktur wie das Fliegenpilzmuskarin, wirkt aber anders und kann daher nicht als mit diesem identisch angesehen werden. Es wird als **Cholinmuskarin** oder **Pseudomuskarin** bezeichnet. Ein drittes Isomeres hat Bode unter E. Schmidt dargestellt. Es hat die Struktur $(CH_3)_3N{<}{}^{CH(OH) \cdot CH_2(OH)}_{OH}$ und wird als **Isomuskarin** bezeichnet. Es wird durch Einwirkung von feuchtem Silberoxyd auf das Additionsprodukt von Neurin und unterchloriger Säure gewonnen. Ein viertes Muskarin haben zuerst Berlinerblau sowie Emil Fischer dargestellt. Es hat die Struktur $(CH_3)_3N{<}{}^{CH_2 \cdot COH}_{OH}$ und ist also um ein Molekül H_2O ärmer als die vorgenannten Muskarine, woher es als **Anhydromuskarin** bezeichnet wird. Berlinerblau gewann es aus Monochloracetal und Trimethylamin. Es enthält unzweifelhaft eine Aldehydgruppe. Eine fünfte uns hier interessierende Substanz hat die Struktur $(CH_3)_3N{<}{}^{CH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_2(OH)}_{OH}$ und wird als **Homoisomuskarin** bezeichnet. Neben Muskarin enthält der Fliegenschwamm noch Cholin s. Amanitin und ein von Harmsen als Pilztoxin bezeichnetes nicht alkaloidisches Gift. Schmiedeberg fand namentlich in Fliegenpilzextrakten neben Muskarin und Cholin noch ein drittes Alkaloid, welches er jetzt Muskaridin nennt; es wurde von mir vorher als Pilzatropin bezeichnet (vergl. S. 1057) und mehrfach bei der Verarbeitung von Fliegenpilzen und Fliegenpilzextrakten sowie auch in Russula emetica gefunden. Zellner wies im Fliegenschwamm eine energisch wirkende Lipase, ferner Buttersäure, Oelsäure, Palmitinsäure, Glyceride, Glycerin, Lecithin, Ergosterin, Fumarsäure sowie im wässerigen Destillat das petersilienartig riechende Amanitol nach. Muskarin findet sich ausser im Fliegenschwamm manchmal auch noch im Krötenpilz oder Pantherschwamm, Amanita pantherina DC., im Hexenschwamm, Boletus luridus Sch. (vergl. S. 617) und im Speiteufel, Russula emetica Fr., vielleicht auch in Amanita mappa (Lewin), in Amanita phalloides etc. Das Muskaridin ist in Aether löslich und dadurch leicht vom Muskarin zu trennen. Das Muskarin ist in Chloroform fast unlöslich und in Aether ganz unlöslich, in Wasser und Alkohol aber leicht löslich.

Wirk. Muskarinverg. und Fliegenpilzverg. sind nicht etwa identisch. Wir müssen beide einzeln besprechen. Da über das Muskarin zwei verschiedene Ansichten zur Zeit Geltung haben, so besprechen wir auch diese einzeln.

Die neuere Ansicht über die Wirkung des Muskarins aufs Herz

fasst diese Substanz als reines Muskelgift lähmender Art auf. Der Hauptvertreter dieser von Gaskell aufgestellten Ansicht ist jetzt Straub. Die ältere, von Schmiedeberg & Koppe begründete und seinerzeit auch von mir durch eine Reihe von Versuchen an Embryonenherzen gestützte Ansicht wollte die Muskarinwirkung mit einer Reizung der letzten Vagusendigungen bezw. der mit diesen in Verbindung stehenden ganglionären oder die Rolle von Hemmungsganglien vertretenden muskulären Gebilden in Zusammenhang bringen (vergl. S. 1226). Im Sinne dieser Anschauung redet man von einer Reizungsdiastole, in welcher das Froschherz bei Muskarinverg. längere Zeit stillstehen kann. Abgesehen von diesem Reizungsstillstand des Froschherzens ähnelt die Muskarinverg. der durch Pilokarpin und Arekolin so sehr, dass ich einfach auf jene Gifte verweisen kann. Was die myogene oder neurogene Genese des diastolischen Herzstillstandes beim Frosch anlangt, so ist dieses rein praktischen Zwecken gewidmete Buch nicht der Ort, diese hochinteressante Streitfrage im einzelnen zu erörtern. Betreffs aller Organe lässt sich nach Schmiedeberg die Wirk. des Pilzmuskarins kurz in den Satz zusammenfassen, dass alle S. 1044—1046 aufgezählten peripheren Apparate oder Organteile der Wirbeltiere, auf welche das Atropin lähmend wirkt, vom Pilzmuskarin gereizt werden. Man kann daher bei den Wirbeltieren alle Wirkungen des Pilzmuskarins durch Atropin wie mit einem Schlage beseitigen bezw. durch vorherige Atropindarreichung das Eintreten der Muskarinwirkung verhindern. Für Wirbellose gilt der Antagonismus Muskarin-Atropin nicht, wohl aber ist für einzelne eine gewisse Muskarinwirkung vorhanden. Ein solches Tier ist die Aplysia, deren Herz zwar durch Muskarin zum Stillstand gebracht, aber nicht durch Atropin wieder angeregt werden kann; wohl aber fängt es nach der Muskarinvergiftung nach einiger Zeit von selbst wieder zu schlagen an. Straub konnte nun nachweisen, dass nur während des Aktes des Eindringens des Giftes in die Muskelfasern des Herzens das Organ funktionsunfähig wird. Die Wirkung des Atropins aufs Wirbeltierherz soll nun darin bestehen, dass das Atropin die Geschwindigkeit des Aufspeicherungsvorganges des Pilzmuskarins vermindert. Das Anhydromuskarin von Berlinerblau hat im Gegensatz zu der Angabe von Glause & Luchsinger gar keine Wirkung auf das Herz, wohl aber vermehrt es, wie viele Ammoniumbasen, Schweiss und Speichel. Homoisomuskarin ist in jeder Beziehung unwirksam, was mit der Länge der Seitenkette im Zusammenhang stehen dürfte. Pilzmuskarin und Pseudomuskarin unterscheiden sich in Bezug auf das Herz nicht, wohl aber in Bezug auf die peripheren Enden der motorischen Nerven, die nach Boehm und nach H. Meyer vom Pseudomuskarin kurareartig gelähmt werden (vergl. S. 1183), vom Pilzmuskarin aber nicht. Atropin hat auf diese Lähmung natürlich keinen Einfluss. Die genannten zwei Muskarine unterscheiden sich auch noch in Bezug auf die Beeinflussung der Vogelpupille, die nach H. Meyer vom Pseudomuskarin maximal verengt, vom natürlichen aber gar nicht beeinflusst wird. Man hätte umgekehrt erwarten sollen, dass das Pseudomuskarin infolge seiner Kurarewirkung die Vogelpupille durch periphere Lähmung des der Willkür unterworfenen Verengerungsnerven erweitert. Die Pupille der Säugetiere wird vom Muskarin bei lokaler Applikation ad maximum verengt.

Diese Wirkung lässt sich besonders schön bei Katzen studieren. Das Isomuskarin wirkt dem Pseudomuskarin analog, aber schwächer.

Das Pilztoxin erhöht die Giftigkeit des Fliegenpilzes nach Harmsen beträchtlich und bedingt nach diesem Autor mit den Alkaloiden zusammen rauschartige Erscheinungen, welche von Atropin nicht beseitigt werden. Auch in Bezug auf die Pupillen unterscheidet sich die durch Genuss von Fliegenpilzen entstehende Vergiftung von der durch Muskarineinspritzung, indem die Pupillen bei ersterer nicht verengt, sondern erweitert gefunden wurden. Auch die die Fliegen tötende Wirkung kommt nicht dem Muskarin, sondern einer Substanz zu, welche beim Trocknen des Pilzes verloren geht, während das Muskarin sich beim Trocknen nicht ändert und die berauschende Wirkung des Pilzes auch nicht. Die berauschende Substanz sollte den Berichten von Reisenden zufolge in Kamtschatka mit dem Harn in wirksamer Form ausgeschieden werden, während Harmsen nach Versuchen mit deutschen Pilzen es bestreitet.

Sympt. Das merkwürdigste Symptom der reinen Muskarinwirkung ist für den Arzt eine wirkliche oder scheinbare so starke Erregung der Herzhemmungscentren, dass völliger Stillstand des noch keineswegs gelähmten Herzens eintritt. Beim Menschen und den Säugetieren bedingt dieser Stillstand Stillstand der Zirkulation im Gehirn und dadurch sofort den Tod. Bei kaltblütigen Tieren, wo der Stillstand der Zirkulation nicht sofort letal wirkt, sehen wir ein Umherhüpfen bei zeitweise stillstehendem, stark diastolisch ausgedehntem Herzen. Reizt man dasselbe mechanisch, so macht es einige Schläge, steht aber dann wieder still. Der Ansicht Schmiedebergs, dass es sich hier um eine reine Nervenwirkung und zwar um eine Reizung der intrakardialen Hemmungsganglien handle, ist schon vor His, Krehl & Romberg von Luchsinger und seinen Schülern widersprochen worden, der den Stillstand durch Schwächung der Muskulatur zu erklären versucht. Es wurde dieser Ansicht jedoch schon damals entgegengehalten, dass die den Herzmuskel reizenden Gifte wie Veratrin, Digitalin, Kampfer, Monobromkampfer und Arnikakampfer den Stillstand nur äusserst unvollkommen aufheben, während Atropin in so minimalen Gaben, dass dabei an eine Muskelwirkung nicht gedacht werden kann, den Stillstand völlig beseitigt. Der Einwand Luchsingers, dass das Muskarin auch noch an Schildkröten sich wirksam erweist, deren Vagi vorher excidiert und dann monatelang der Degeneration unterworfen worden sind, beweise nur, dass das Muskarin nicht die Vagusfasern, sondern die dem Herzen selbst angehörigen, mit den Vagusfasern im lockeren Zusammenhang stehenden Hemmungsganglien reize. Wenn jetzt die Existenz dieser Ganglien vom anatomischen und entwickelungsgeschichtlichen Standpunkt aus für den Mikroskopiker widerlegt sein sollte, so müssen wir doch Schmiedeberg recht geben, wenn er sagt, dass die von ihm bisher auf Grund ihrer Funktion als Ganglien angesprochenen Gebilde sich ja keineswegs auch morphologisch als sichtbar nachweisen zu lassen brauchen.

Heidenhain zeigte 1889, dass der Lymphstrom vom Blutstrom unabhängig ist, so dass er beim Sinken des Blutstroms sogar anwachsen kann. Er führt dies darauf zurück, dass die Lymphe zum Teil ein

Sekretionsprodukt der Endothelzellen ist (siehe S. 271). So erklärt sich die schon von Schmiedeberg gefundene und neuerdings wieder von Durdufi betonte Thatsache, dass der Frosch bei fast stillstehendem Muskarinherzen noch gut resorbiert. Nach Merunowicz steigert Muskarin sogar die Lymphbildung.

An Säugetieren sei zunächst ein Symptom besprochen, welches an Kaltblütern überhaupt nicht studiert werden kann, und welches die Pathologen besonders beschäftigt hat, ich meine das Lungenödem. Nach einer ausführlichen Arbeit von Grossmann, welche unter Basch entstanden ist, wird das Muskarinödem der Lunge veranlasst durch einen Spasmus der Herzmuskulatur. Die Pharmakologie kann diese Behauptung nicht zugeben; ich erkläre mir das Muskarinödem der Lunge 1. durch Stauung, d. h. durch den Mangel energischer Herzsystolen und dadurch bedingter unvollkommener Entleerung des linken Ventrikels sowie durch die enorme Pulsverlangsamung; 2. durch Transsudation der ungehindert weiter zuströmenden Lymphe, deren Bildung, wie erwähnt, sogar vermehrt ist.

Gehen wir jetzt zu einer geordneten Besprechung der übrigen Symptome über, so ist zu sagen, dass das Muskarin schon bei sehr kleinen Dosen nach Schmiedeberg und anderen folgende Erscheinungen hervorruft: Verlangsamung der Pulsfrequenz, der bei Hunden eine initiale Beschleunigung vorausgeht, Sinken des Blutdrucks, Salivation, Thränenfluss, vermehrte Pankreas-, Gallen-, Schleim-, Sperma- und Schweisssekretion, Pupillenverengerung, Akkommodationskrampf, heftige Kontraktionen des Magens und Darmkanals und dadurch Brechdurchfall. Der Durchfall kann infolge profuser Sekretion der Darmdrüsen wässerig, zuletzt selbst blutig sein. Durch die Anregung aller Drüsen kommt es zu einer Eindickung des Blutes, wie bei Cholera, und daher zu einer von meinem Schüler L. Michelson zuerst nachgewiesenen bedeutenden Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen in der Raumeinheit des Blutes. Endlich kommt es zu Zusammenziehung der Blase, der Milz und des Uterus.

An Menschen erfolgen nach subkutaner Injektion von 1—3 mg Muskarin profuser Speichelfluss, Blutandrang zum Kopf, Steigerung der Pulsfrequenz (ohne nachfolgende Verlangsamung), Rötung des Gesichtes, Schwindel, Beklemmung, Beängstigung, Uebelkeit, Kneifen und Kollern im Leibe, nach einigen Miose, nach anderen Mydriasis, nach allen Sehstörungen, namentlich Akkommodationskrampf, starke Schweissbildung am Gesicht und in geringerem Grade auch am übrigen Körper. Bei grösseren Dosen kommt es weiter zu Pulsverlangsamung, Erbrechen, Durchfall, Konvulsionen, Bewusstlosigkeit und Tod durch primären Herzstillstand.

Bei der Benutzung des nordischen Fliegenschwamms als Genussmittel kommt es zu einem typischen Rausch mit allen dazu gehörigen initialen Excitationserscheinungen, sowie zu Pupillenerweiterung. Speichelfluss kann ganz fehlen. Von Brechdurchfall oder beängstigender Pulsverlangsamung ist gar keine Rede. Ich habe seinerzeit den Gedanken ausgesprochen, dass der im hohen Norden wachsende Fliegenpilz sich von dem bei uns vorkommenden unterscheidet, sowohl was seine chemische Zusammensetzung als seine Wirkung anlangt. So fanden Nencki & Berlinerblau im alkoholischen Auszug getrockneter

sibirischer Exemplare gar kein Muskarin, während beim Kochen der Pilze mit Wasser sich dieses Alkaloid bildete. Dies steht durchaus im Gegensatz zu dem Verhalten unserer mitteleuropäischen Exemplare. Nencki neigt daher zu der Ansicht, dass sich das Muskarin in den nordischen Pilzen gar nicht als solches präformiert findet. Die Vergiftungskasuistik, welche nicht dem hohen Norden entstammt, weicht demgemäss von dem vorhin geschilderten Bilde ab. Etwa 20 hierher gehörige Fälle hat Harmsen zusammengetragen. Sie zeigen, dass ausser Pupillenerweiterung, maniakalischen Delirien, Zuckungen, Konvulsionen auch Pulsverlangsamung, Leibschneiden und Brechdurchfall eintrat. Manchmal war die Giftigkeit des Pilzes auffallend gering.

Sekt. Es braucht gar kein abnormer anatomischer Befund vorhanden zu sein. Bei Tieren fand ich nach Muskarinverg. Lungenödem, leicht blutigen Inhalt im Magendarmkanal, starke Rötung einzelner Schleimhautabschnitte des Dünn- und Dickdarms. Das Blut war abnorm wasserarm. Bei Menschen würde man im Darmkanal nach Fliegenschwammstückchen zu suchen haben, welche pharmakognostisch leicht zu bestimmen sind. Nach R. Müller sollen sich ähnliche Organveränderungen wie bei Phosphorvergiftung finden. Der Verdacht ist nicht zu unterdrücken, dass hier eine Verwechslung mit Amanita phalloides vorliegen könnte (vergl. S. 625).

Ther. Atropin beseitigt bei subkutaner Injektion leicht alle Vergiftungserscheinungen, welche das Muskarin bedingt, aber nicht den vom Fliegenschwamm verursachten Rausch, der erst nach einem längeren Schlafe schwindet.

Nachw. Musk. ist in Alkohol und in Wasser sehr leicht, in Aether aber gar nicht und in Chloroform nur wenig löslich. Ein Ausschütteln desselben mit Petroläther, Benzin, Chloroform, Aether ist unmöglich. Durch Quecksilberchlorid und durch Kaliumwismutjodid gelingt es, das Alkaloid quantitativ zu fällen. Mit Kaliumquecksilberjodid gelingt die Fällung auch, falls das Reagens vorsichtig und ohne Ueberschuss von Jodkalium zugesetzt wird. Auch mit Gerbsäure, Goldchlorid, Bromwasser, Phosphormolybdän- und Phosphorwolframsäure werden Niederschläge erhalten. Bei dem Bd. I, S. 134 beschriebenen Gange der Untersuchung nach Brieger gewinnt man neben etwa vorhandenen Leichengiften auch das Musk. Ein sehr gut krystallisierendes Doppelsalz ist das Musk.-Goldchlorid (Harnack). Zum Zweck des physiologischen Nachweises am Frosch oder am Williamsschen Apparat muss das Musk. stets vorher mittels Aether so lange ausgeschüttelt werden, bis der Aether keine Spur von Substanz mehr aufnimmt. Durch diese Manipulation wird nämlich das den Nachweis sehr störende Muskaridin beseitigt (Schmiedeberg). Betreffs des Pilztoxins sei auf Harmsen verwiesen.

Lit. Letellier, Recherches sur les propriétes etc. Thèse de Paris 1826; Froriops Notizen Bd. **14**, p. 222; Buchners Repert. d. Pharm. Bd. **24**, p. 408 (im Fliegenschwamm ein durch Kochen zerstörbares u. ein nicht zerstörbares Gift). — Derselbe, Journ. de Pharm. **16**, 1830, Nr. 3. — Letellier & Speneux, Ann. d'hyg. publ. [2 sér.] **27**, 1867, p. 71 (alle Amaniten enthalten Amanitin). — Bornträger & Kussmaul, Verh. d. naturw. Vereins zu Heidelberg Jg. 1857 (das Fliegenpilzdestillat ist sehr giftig). — O. Schmiedeberg & R. Koppe, Das Muskarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes etc. Leipzig 1869 (ein Werk von ungemeiner Bedeutung). — Alison, Compt. rend. T. **82**, 1876, 12. — Gaskell, Journ. of Physiol. **3**, Nr. 1. — Bogoslowsky. Med. Cbl. 1870, p. 97 (Wirk. des Extraktes). — C. A. W. Ruckert, Darst. u. Wirk. des Muskarins. Diss. Marburg 1871. — Cosserat, Union méd. 1873, Nr. 131, p. 710 (Excitation u. Pupillenerweiterung bei zwei Frauen nach Fliegenpilzgenuss). — Luciani, Arb. der physiol. Anstalt zu Leipzig Jg. 7. — Merunowicz, ibid. Jg. **11**, 1876, p. 117. — Prevost, Arch. de Physiol. norm. et path. 1877. — S. Ringer & E. A. Morshead, Lancet

11 aug. 1877, p. 191 (starke Mydriasis nach lokaler Applikation am Auge). — Kreuchel, Arch. f. Ophthalm. Bd. **20** (Genaueres über die Augensymptome). — Harnack, Arch. exp. P. Bd. **4**, 1875, p. 168 (Analyse des Muskarins und des Amanitins). — Schmiedeberg & Harnack, Med. Cbl. 1875, p. 598; Arch. exp. P. Bd. **6**, 1877, p. 101. — Petri, Beiträge zur Lehre von den Hemmungsapparaten des Herzens. Diss. Bern 1880. — Schmiedeberg, Arch. exp. P. Bd. **14**, 1881, p. 376. — J. M. Ludwig & Luchsinger, Pflüg. Arch. Bd. **25**, 1881, p. 211 (Abkühlung hebt die Erregbarkeit des Herzvagus auf). — Ringer, Practitioner **26**, 1881, p. 5. — M. Löwit, Pflüg. Arch. Bd. 28, 1882, p. 312. — Högyes & Klug, Arch. An. u. Phys. 1882, p. 37. — Weinzweig, ebenda p. 527. — Olga Sokoloff, Phys. u. tox. Studien am Herzen. Diss. Bern 1881. — Luchsinger, Arch. exp. P. Bd. **14**, 1881, p. 370; Berner Mitteilungen 1882, p. 73. — Amalie Glause, Zur Kenntnis der Hemmungsmechanismen des Herzens. Diss. Bern 1884 (enthält nach H. Meyer viel Unrichtiges). — Kobert, Arch. exp. P. Bd. **20**, 1886, p. 92 (Stützung der Schmiedebergschen Theorie durch neue Thatsachen). Vergl. ebenda Bd. **8**, p. 15 u. 244; Bd. **9**, p. 107; Bd. **13**, p. 310; Bd. **14**, p. 127. — R. Boehm, ebenda Bd. **19**, 1885, p. 97. — Harnack & Hafemann, ebenda Bd. **17**, 1886, p. 145. — Schütz, ebenda Bd. **21**, 1886, p. 357 (Einfl. auf Magenbewegungen). — Ransom, ebenda Bd. **23**, 1887, p. 137; Journ. of Physiol. **5**, 1885, p. 261 (Molluskenherz). — Nencki, Schweizer Aerztl. Korr.-Bl. **16**, 1886, p. 361. — W. H. Gaskell, On the action of Muscarin upon the heart and on the electrical changes in the non-beating cardiac muscle brought about the simulation of the inhibitory and augmentory nerves. Cambridge 1887 (mit 2 Tafeln). — M. Grossmann, Z. f. kl. M. Bd. **12**, 1887, p. 550 (Lungenödem durch Musk.). — H. Sahli, ebenda Bd. **13**, 1887, H. 5 (Polemik gegen Grossmann). — Matthes, B. kl. W. 1888, Nr. 6 (5 Fälle von Verg. durch Fliegenpilze mit Delirien, Koma, Mydriasis, Pulsverlangsamung und tonischen Krämpfen). — Durdufi, Arch. exp. P. Bd. **25**, 1889, p. 449. — Rob. Müller, Vj. f. ger. M. Bd. **53**, 1890, p. 66 (Verfettung der Leber etc. nach Fliegenschwammverg.). — Gaglio, Riforma med. 1890, Nr. 124 (Musk. verzögert die Starre des Herzmuskels). — Edw. J. Foster, Boston med. and surg. Journ. 1890, 18 sept., p. 267 (Zusammenstellung über Pilzverg.). — Jacobj, Arch. exp. P. Bd. **29**, 1892, p. 201 (Darmbewegungen). — L. Krehl & E. Romberg, ebenda Bd. **30**, 1892, p. 49 (Musk. wirkt rein muskulär). — W. His & E. Romberg, Fortschr. d. Med. Bd. **8**, 1890, Nr. 10 (Herzinnervation). — T. Carbone, Bakt. Cbl. 1890; Malys Jbt. **20**, 1890, p. 461 (Musk. u. Neurin schützen gegen Proteusinfektion). — Kobert, St. Petersb. m. W. 1891, Nr. 51, p. 463. — Berggrün, Cbl. f. Phys. **5**, 1891, p. 776. — Limbourg, Arch. exp. P. Bd. **30**, 1892, p. 109 (Pupille der Säugetiere). — H. Meyer, ebenda Bd. **32**, 1893, p. 110 (Pupille der Vögel). — Cushny, ebenda Bd. **31**, 1893, p. 432. — Schiller, ebenda Bd. **38**, 1896, p. 71 (Kampfer u. Digitalin als Antagonisten). — A. Walther, Pflüg. Arch. Bd. **78**, 1899, p. 597. — J. Boeke, Beitr. z. Pharm. des Herzens. Diss. Amsterdam 1901 (Musk. wirkt durch Störung des Leitvermögens der Herzmuskelzellen wie der Blockfasern). — L. Cyrillo, Moleschotts Unters. z. Naturlehre Bd. **17**, 1901, p. 229 (Musk. wirkt aufs Vogelherz schon in den ersten Tagen der Bebrütung). — R. Heinz, Handb. der exp. Path. u. Pharm. Bd. I, p. 894. — Maclean, Brit. med. Journ. Nr. 2282 (Musk. wirkt nicht auf den Muskel und nicht auf die Ganglien, sondern auf die Endapparate des Hemmungsmechanismus). — Czerny, Arch. exp. P. Bd. **34**, 1894, p. 268 (Eindickung des Blutes im allgemeinen). — Pernice & Scagliosi, Inn. Cbl. 1895, Nr. 14, p. 342 (Wirk. der Wasserentziehung im allgemeinen). — G. Kieritzky, Deutsche Aerzteztg. 1902, H. 4 (über dasselbe). — E. Harmsen, Arch. exp. P. Bd. **50**, 1903, p. 361 (mit Lit.). — Magnus, ebenda p. 107 (Wirk. des Musk. auf Sipunculus). — W. Straub, Phys. Cbl. Bd. **19**, 1905, Nr. 10. — Rich. Rhodius & W. Straub, Pflüg. Arch. Bd. **110**, 1905, p. 492. — O. Loewi & T. Ishizaka, Phys. Cbl. **19**, 1905, p. 593 (Kalk wirkt antidotarisch). — Jul. Zellner, Mh. f. Chem. Bd. **26**, 1905, p. 727 (Fliegenschwammlipase). — Kakowski, Arch. internat. Pharmacod. **15**, 1905, p. 96.

Chemisches. Letellier, Schmiedeberg & Koppe, Schmiedeberg & Harnack siehe oben. — Berlinerblau, Chem. Ber. Jg. **17**, 1884, p. 1139. — Bode, Diss. Marburg 1889. — Kobert, St. Petersb. med. Wchschr. 1891, Nr. 51, p. 463. — E. Schmidt, Liebigs Annalen Bd. **267**, 1892, p. 249; Bd. **268**, 1892, p. 143. — G. Nothnagel, Diss. Marburg 1893; Chem. Ber. Jg. **26**, 1893, p. 801; Arch. der Pharmazie Bd. **232**, 1894, H. 4. — E. Fischer, Chem. Ber. Jg. **26**, 1893, p. 469. — E. Schmidt, Apoth.-Ztg. 1904, Nr. 77; Liebigs Annalen Bd. **337**, 1905, p. 37.

Anhang. 1. Ein **Leichenmuskarin** $C_5H_{15}NO_3$ wurde von Brieger in faulem Dorschfleisch gefunden. Es soll dieselbe Wirkung wie das aus Fliegenpilzen dargestellte gehabt haben. In einem von Sobbe beschriebenen Falle, wo es sich in schlecht gewordenem Kabeljau gebildet hatte, veranlasste es beim Menschen Pulsus trigeminus und Verlangsamung der Herzschläge auf 14 pro Minute. Die Pupillen waren stark verengt. Es scheint auch in verdorbenen Württemberger Würsten unter Umständen vorzukommen und also eine Art von Wurstgift bilden zu können. Das Leichenmuskarin ist, abgesehen vom Cholin und Betain, über die wir noch reden werden, das einzige Ptomain, welches mit einem Pflanzenalkaloid in Bezug auf chemische Zusammensetzung und Giftwirkung identisch zu sein scheint, so dass durch Auffinden dieses Alkaloides in der Leiche keineswegs der Beweis einer Vergiftung durch Pilzmuskarin erbracht ist.

Lit. Brieger, Ueber Ptomaine, Teil **1**, p. 48. — v. Sobbe, B. kl. W. 1889, Nr. 7, p. 137. — Husemann, in Eulenb. Realenc. Bd. **19**, 1898, p. 597.

2. Das **Trimethylvinylammoniumhydroxyd** $(CH_3)_3N<{}^{CH:CH_2}_{OH}$ wird als **Neurin** bezeichnet. Früheren Angaben entgegen findet es sich nach Gulewitsch nicht unter den Spaltungsprodukten des Gehirnes; wohl aber konnte es Brieger neben Cholin in Pferde- und Menschenfleisch, welches 5—8 Tage gefault hatte, nachweisen. Es entsteht ferner, wenn man verdünnte wässerige Lösungen von Cholin längere Zeit stehen lässt. Das von Adamkiewicz aus Karzinomen dargestellte **Cancroin** scheint damit identisch zu sein. Künstlich wurde es auf synthetischem Wege von Hofmann und von Baeyer dargestellt. Nach Marino Zucco soll sich Neurin im wässerigen Auszuge der Nebenniere finden; dieses Organ bilde zwar kein Neurin, entziehe es aber dem Blute, in welchem es immer vorhanden sei. Nur Maragliano ist dieser Ansicht beigetreten. Auch in Pflanzengebilden scheint Neurin unter Umständen vorkommen zu können; wenigstens hat Berlinerblau es in nach dem Faulen getrockneten Lorcheln (Helvella esculenta, Helv. infula und Helv. gigas) nachweisen können. — Neurin ist eine starke Base, in Wasser zerfliesslich, nicht ausschüttelbar. Es bildet sehr gut krystallisierende Platin- und Goldchloriddoppelsalze. Aus seinen wässerigen Lösungen ist es durch Alkaloidgruppenreagentien ausfällbar. In Bezug auf die Wirkung ähnelt es dem Muskarin, steht ihm aber an Giftigkeit nach. Auf den Puls warmblütiger Tiere wirkt es bei grossen Dosen auch nach Vagusdurchschneidung noch verlangsamend. Atropin beseitigt diese Verlangsamung sofort. Der Blutdruck wird nach neuen Untersuchungen von Formanek durch kleine Dosen infolge centraler und peripherer Reizung der Vasokonstriktoren erhöht; grosse Dosen wirken nur deshalb nicht drucksteigernd, weil sie das Herz schwächen. Weiter veranlasst das Neurin Speichelfluss und bei lokaler Applikation Pupillenverengerung bei Säugetieren. Auf die Lunge und den Darmkanal wirkt es analog dem Muskarin. Am Frosch mit freigelegtem Herzen sieht man wie bei Muskarin starke Pulsverlangsamung und zeitweise Stillstände eintreten. Gleichzeitig entwickelt sich die so vielen Ammoniumbasen zukommende Kurarewirkung.

Lit. Franc. Marino-Zucco, Gaz. chim. ital. **13**, 1883, p. 431 u. 442 (ein grosser Teil der von Selmi beschriebenen Ptomaine war nichts weiter als Neurin). — V. Cervello, Gazz. chim. **15**, 1885, p. 4; Annali di chim. med. farm. 1885, p. 7 (das Neurin des Handels ist ein Gemisch von Cholin und Neurin, deren Wirk. qualitativ gleich, quantitativ aber verschieden ist). — Brieger, Ueber Ptomaine, erster Teil, p. 34 u. 60. — Demme, Berlinerblau, Jonquière und Studer, Mitt. d. Naturf.-Ges. zu Bern 1888, p. 104. — Isaak Ott & Ch. Collmar, Journ. of phys. 8, 1888, p. 218. — Foà & Bonome, Bakt. Cbl. 1890, Bd. II (Neurin soll Kaninchen gegen Impfungen mit Proteus immun machen). — A. Adamkiewicz, Unters. über den Krebs und das Prinzip seiner Behandlung. Wien 1892. Mit 8 Tafeln. — Derselbe, W. m. Presse 1892, p. 1834. — G. Nothnagel, Arch. der Pharmazie Bd. **232**, 1894, H. 4. — Maragliano, Riforma med. 1894, Nr. 280. — Marino-Zucco & Martini, Atti di R Acc. dei Lincei Rendiconti 1894, I, p. 396. — Wld. Gulewitsch, Ueber das Cholin und Neurin. Diss. Moskau 1896; Z. f. physiol. Ch. Bd. **26**, 1898, p. 175. — O. Polimanti, Boll. d. R. Accad. med. di Geneva **10**, 1896, Nr. 202 (vergleichende Stoffwechselversuche an Tieren ohne Nebennieren und an mit Neurin vergifteten). — Mott & Halliburton, Malys Jbt. Jg. **27**, 1897, p. 102; Jg. **28**, 1898, p. 102; Jg. **29**, 1899, p. 95 (Wirk. auf Blutdruck, Atmung etc.). — C. E. Della Torre, Ann. di farm. e chim. biol. 1900, p. 12 (Stoffwechsel von Kan. bei akuter u. chron. Verg. mit Neurin). — Joteyko, Compt. rend. de la soc. de biol. [10 sér.] **4**, p. 34 (Wirk. des Neurins auf Nervenstämme). — Eman. Formanek, Arch. internat. Pharmacod. **10**, 1902, p. 274. — E. Schmidt, Liebigs Annalen Bd. **267**, 1892, p. 249; Bd. **268**, 1892, p. 143; Bd. **337**, 1905, p. 37.

3. Von künstlichen **Neurinderivaten** haben die folgenden von E. Schmidt und seinen Schülern zuerst dargestellten einiges Interesse. Der Ersatz der Vinylgruppe $—CH:CH_2$ durch die längere Allylgruppe $—CH_2.CH:CH_2$ wirkte auf die Giftwirkung abschwächend, der Ersatz der Vinylgruppe durch die Acetenylgruppe $—C:CH$ aber verstärkend:

$$(CH_3)_3N{<}^{C:CH}_{OH}$$

Acetenylneurin
giftiger als Neurin.

$$(CH_3)_3N{<}^{CH_2.CH:CH_2}_{OH}$$

Allylneurin
weniger giftig als Neurin.

Weiter konnte Schmidt ein Methyl-, ein Dimethyl- und ein Trimethylneurin darstellen:

$$(CH_3)_3N{<}^{CH:C(CH_3)_2}_{OH}$$

Dimethylneurin
weniger giftig als Allylneurin.

$$(CH_3)_3N{<}^{C(CH_3):C(CH_3)_2}_{OH}$$

Trimethylneurin
giftiger als Allylneurin.

Hans Meyer, welcher diese Substanzen prüfte, äussert sich folgendermassen: Die Wirkungen sowohl des Dimethylneurins als die des Trimethylneurins sind denen des Allylneurins qualitativ gleichartig. Alle drei Verbindungen verursachen eine starke Erregung der Drüsenabsonderungen (Speichelfluss, Thränenfluss, Schweiss etc.) und gleichzeitig eine mehr oder minder starke Lähmung der motorischen Nervenenden. Die Kreislaufsorgane bleiben fast ganz unbeeinflusst bis auf eine geringe, nur bei Fröschen deutlich ausgesprochene Verlangsamung der Herzschläge; auch die glatte Muskulatur des Magens, Darms und der Regenbogenhaut im Auge zeigt keine merkliche Beeinflussung. Quantitativ bestehen jedoch zwischen den Wirkungen der drei Basen nicht unerhebliche Unterschiede, die sich namentlich in dem Grade der kurareartigen Lähmung aussprechen; weniger stark, wenn auch in gleichem Sinne, lassen sie sich in betreff der Sekretionssteigerung erkennen. Am heftigsten wirkend zeigt sich das Trimethylneurin. Schon 0,01 g genügt, um einen Frosch in etwa 15 Min. völlig und dauernd zu lähmen; durch

0,2 g, subkutan beigebracht, wird ein mittelgrosses Meerschweinchen in 3—5 Min. getötet. Etwas, wenn auch nicht viel schwächer als Trimethylneurin wirkt die Allylbase, während die in der homologen Reihe in der Mitte stehende Dimethylbase auffallenderweise erheblich mildere Wirkung zeigt: abgesehen von der Erregung der Sekretion zeigt ein Kaninchen von 1500 g nach subkutaner Injektion von 0,05 g der Base noch gar keine Lähmung, ebensowenig ein Meerschweinchen nach 0,02 und eine Taube nach 0,025 g. Auch bei Fröschen liess sich nach Injektion von 0,02 g keine Lähmung konstatieren; sogar die intravenöse Applikation von 0,15 g rief bei einem Kaninchen von 1400 g nur eine sehr unvollständige Paralyse der Skelettmuskeln und des Zwerchfells hervor. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass für die Abschwächung der Giftwirkung nicht die Länge der Seitenketten allein in Betracht kommt, sondern dass selbstverständlich auch die Konstitution derselben bezw. die Gruppierung der Kohlenstoffe in derselben von Einfluss ist.

Lit. E. Schmidt, Liebigs Annalen Bd. **337**, 1905, p. 38.

4. Das **Cholin** oder **Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd** $C_5H_{15}NO_2$ hat die Struktur $(CH_3)_3N{<}^{CH_2 \cdot CH_2(OH)}_{OH}$. Es ist identisch mit dem **Amanitin** der Amaniten von Letellier (siehe diese S. 616—617), mit dem **Sinkalin** des Senfs von Babo und dem **Bilineurin** von Liebreich. Es wurde 1862 von Strecker in der Galle des Schweines und Rindes nach Behandlung derselben mit Aetzbaryt gefunden. Wir wissen jetzt, dass es durch diesen Zusatz aus Lecithin abgespalten wird. Liebreich fand es als Spaltungsprodukt des Protagons; als Spaltungsprodukt des Lecithins erkannte es Diakonow. Im Gehirn ist es in kleiner Menge, im Hühnereidotter in grösserer Menge präformiert. An Cholinmuttersubstanzen ist das Gehirn sehr reich (vergl. unten). In menschlichen Leichen entsteht es sehr frühzeitig aus Lecithin. Reichlich findet es sich in der Heringslake und stammt hier ebenfalls aus Lecithin; es geht hier z. T. eine weitere Umwandlung in Trimethylamin ein. Im Pflanzenreiche wurde es aus Keimlingen, Samen, Rinden, Knollen bei Angehörigen der verschiedensten Klassen gefunden. So wies es z. B. E. Schulze 1895 in Wickensamen, Erbsensamen, Hanf-, Erdnuss-, Sesam-, Kokosnuss- und Palmkernkuchen, in Kartoffelknollen, in etiolierten Keimpflanzen der gelben und weissen Lupine, der Sojabohne, der Wicke, des Kürbis und in Malzkeimen nach. Er betonte übrigens schon damals, dass bei der Verfütterung cholinhaltiger Futtermittel an Haustiere Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen seien. Auch in Kulturen von Proteus und Kommabazillen ist es gefunden worden. — Das freie Cholin ist ein stark alkalisch reagierender Sirup, der in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Aether aber unlöslich ist. Das salzsaure Salz ist fest und bildet Krystalle. Es bildet mit Gold- und mit Platinchlorid charakteristische Doppelsalze. Von Tannin wird Cholin nicht gefällt, wohl aber von Phosphorwolframsäure. Gram hat die irrige Meinung ausgesprochen, Cholin gehe beim saueren Eindampfen in Neurin über, ist aber von verschiedenen Autoren wie z. B. von Gulewitsch widerlegt worden. E. Schmidt zeigte, dass salzsaures Cholin beim Faulen

mit Heuaufguss sich unter Bildung von Neurin und Trimethylamin zersetzt. Das Cholin hat in den letzten Jahren ein hohes klinisches Interesse bekommen, seitdem bekannt geworden ist, dass die Cerebrospinalflüssigkeit von gesunden Menschen frei ist von Cholin, die von gewissen Nerven-, Gehirn- oder Rückenmarkskranken aber Cholin enthält. So fand z. B. Donath in der Lumbalpunktionsflüssigkeit von 18 Epileptikern 15mal Cholin. Wilson fand es in der Lumbalpunktionsflüssigkeit bei verschiedenen Gehirn- und Rückenmarkskranken, aber nie bei Gesunden. Vom Leukocytengehalt der Flüssigkeit ist es unabhängig. Dieses Interesse der Kliniker am Cholin wurde noch dadurch erhöht, dass Halliburton sich dahin aussprach, dass das wirksame Prinzip der Nervensubstanz und somit auch des Gehirns lediglich Cholin sei. Unter solchen Umständen mussten die früheren Versuche von Gaethgens, Brieger, Boehm, Cervello über die Wirkungen des Mittels wiederholt und variiert werden. Hor. Wood bestätigte die Angaben der genannten Autoren, wonach das Mittel erstens eine durch Atropin nicht beeinflussbare Kurarewirkung, zweitens eine dem Neurin und Muskarin ähnliche Wirkung auf alle echten Drüsen, aber nicht auf die Gallenabsonderung, drittens eine wenn auch nur schwache Reizung der Hemmungsapparate des Herzens, auch noch am ausgeschnittenen Organ nachweisbar, ausübt. Die Wirkungen auf die Drüsen und das Herz sind durch Atropin aufhebbar. Was die Circulation anlangt, wollen Mott & Halliburton eine Herabsetzung des Blutdruckes infolge von Erweiterung der Darmgefässe als besonders schwerwiegend angesehen wissen. Weiter veranlasst es nach Wood heftige Peristaltik. Auf Rückenmark und Gehirn wirkt es nur schwach; das vasomotorische Centrum wird nach Wood erst gereizt, dann gelähmt; bei Warmblütern erfolgt der Tod durch Lähmung des Atemcentrums und der peripheren Enden der motorischen Nerven der Atemmuskeln. Bei künstlicher Atmung wird die sonst letale Dose (0,5 g pro kg Kaninchen) ertragen. Ich muss an dieser Stelle auf die S. 593 besprochene Verg. durch Baumwollensamenpresskuchen zurückkommen. In diesen Samen findet sich stets ein relativ hoher Gehalt von Cholin. Falls also nicht durch Fäulnis daraus Neurin gebildet worden ist, können wir die zahlreichen dadurch zu stande gekommenen Vergiftungen von Haustieren (Kälbern, Bullen, Ochsen, Schafen) lediglich auf Cholin beziehen. Sie äussern sich bei akutem Verlaufe in hämorrhagischer Magendarmentzündung, bei subakutem in Torpor des Gehirnes, Abort und Nephritis, und bei chronischem Verlaufe in Marasmus, Wassersucht und Erblindung. Es wäre von grossem Interesse, dies Krankheitsbild durch chronische Zufuhr von salzsaurem Cholin an Pflanzen- und Fleischfressern herbeizuführen. — Die Ausscheidung des Cholins erfolgt rasch und zwar grösstenteils durch die Niere. Nach Desgrez wird, was die Drüsenwirkung anlangt, auch die Sekretion des Pankreassaftes und der Galle angeregt. Letzteres hatte Wood in Abrede gestellt. Nachdem bei Epileptikern Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden worden war, lag es nahe, die Wirkung subduraler bezw. cerebraler Einspritzung von Cholinsalzen zu prüfen. Donath sah bei derartigen Versuchen an Tieren eine Art Epilepsie eintreten. Nachdem weiter gefunden worden war, dass mit Radium oder mit Röntgenstrahlen bestrahltes Lecithin

dieselben Giftwirkungen entfaltet, wie die genannten Strahlen sie haben, prüfte man, was bei Bestrahlung des an sich ungiftigen Lecithins für ein giftiger Stoff sich bildet. Nach Exner & Zdarek ist dies Cholin. Daraufhin spritzten die genannten Autoren 0,02—0,10 g Cholin in wässeriger Lösung Ratten subkutan ein und sahen an der Injektionsstelle in der Haut ein nekrotisches Geschwür wie nach Bestrahlung mit Röntgen- oder Radiumstrahlen entstehen. Ebenso erzeugte die Einspritzung der Lösung in den Hoden Epithelnekrose und Sistierung der Spermatogenese, ganz analog wie bei Bestrahlung mit Radium. Bei weiteren Versuchen von Exner & Sywek ergab sich, dass nach vorsichtigen Cholineinspritzungen zwar lokal keine schwere Veränderung eintrat, wohl aber erfolgten Degenerationen an anderen Körperstellen, welche dem Gifte gegenüber empfindlicher sind. Mott & Halliburton zeigten, dass normale Cerebrospinalflüssigkeit Tieren ohne Schädigung eingespritzt werden kann, solche von Menschen mit Gehirnatrophie aber genau wie Cholin wirkt, und dass sich daraus Cholin in Krystallen gewinnen lässt. — Vielleicht steht das schon S. 1184 erwähnte Leichengift **Mydatoxin** chemisch mit dem Cholin im Zusammenhang.

Lit. R. Böhm, Arch. exp. P. Bd. **19**, 1885, p. 87; vergl. auch Z. f. kl. M. Bd. **10**, 1886, p. 268. — Griess & G. H. Harrow, Pharm. Journ. and Trans. **15**, 1885, p. 821 (im Hopfen und gehopften Biere reichlich Cholin). — E. Schulze, Landwirtschaftl. Vers.-Stat. **46**, 1895, p. 23 u. 77; Z. f. physiol. Ch. Bd. **11**, 1887, p. 365. — Wl. Gulewitsch, Nothnagel, E. Schmidt, siehe oben. — J. W. Mott & Halliburton, Malys Jbt. **27**, 1897, p. 102; Jg. **28**, 1898, p. 102; Jg. **29**, 1899, p. 95. — Asher, Z. f. Biol. 1898. — Nesbitt, Journ. of exp. Med. **4**, 1899 (Bildung im Darmkanal durch spaltende Mikroben). — Hor. C. Wood, Philad. monthly med. Journ. 1899, july. — Formánek, Arch. internat. de Pharmacod. **10**, 1902, p. 177 u. 273. — Halliburton, Journ. of Physiol. **26**, 1901, p. 229. — Fröhner, Lehrb. d. Tox. p 295 (mit wichtiger Kasuistik). — A. Desgrez, Compt. rend. **135**, 1902, p. 52. — J. Donáth, Orvosi Hetilap 1903, Nr. 4. — Wilson, Neurol. Cbl. 1905, Nr. 14, p. 687. — M. Exner & Zdarek, W. kl. W. 1904, Nr. 4 u. 1905, Nr. 4. — M. Exner & K. Sywek, D. Z. f. Chir. Bd. 78, 1905, p. 521.

5. Ein von Brieger als **Isocholin** $C_5H_{15}NO_2$ bezeichnete Substanz findet sich im Mutterkorn und verhält sich physiologisch und chemisch dem Cholin sehr ähnlich. Ueber eine von Böhm in Cortex Cascarillae von Croton Eluteria Bennett (Euphorbiaceae) aufgefundene **cholinartige Base** von giftiger Wirkung ist mir chemisch nichts Näheres bekannt. Andere Autoren fanden in dieser Droge ätherisches Oel, den Bitterstoff Cascarillin sowie wirkliches Cholin und Gerbsäure.

Lit. Brieger, Ueber Ptomaine, dritter Teil. — Böhm, Tgbl. d. Strassburger Nat.-Vers. 1885.

6. Das **Oxyneurin, Betainhydrat** oder **Lycin,** $C_5H_{13}NO_3$, hat die Struktur eines **Trimethylhydroxylglykokolls** $(CH_3)_3N{<}^{CH_2 \cdot COOH}_{OH}$ und ist also ebenfalls mit Neurin und Cholin nahe verwandt. Es geht sehr leicht in sein Anhydrid, das **Betain,** über $(CH_3)_3N{<}^{CH_2CO}_{O\text{——}|}$. Es ist im Pflanzenreiche verbreitet (in Wicken, Erbsen, Baumwollensamen, Zuckerrübensaft etc.), kann aber auch synthetisch dargestellt werden, so dass über seine Struktur kein Zweifel bestehen kann. Es krystal-

lisiert aus Alkohol in wasserhaltigen Krystallen. Beim Erhitzen mit Alkalien liefert es Trimethylamin. Von seinem Vorkommen im Teufelszwirn, Lycium barbarum, hat es den Namen Lycin. Liebreich gewann es 1869 aus menschlichem Harn, Brieger aus giftigen Miesmuscheln. Seine Giftigkeit ist eine minimale; wenigstens spritzte Schultzen in Dorpat ein ganzes Gramm davon einem Kaninchen ins Blut, ohne Wirkungen zu erzielen. Kühe nehmen in der Rübenschlempe im Laufe der Zeit Hunderte von Grammen davon auf, ohne zu erkranken.

Lit. Gaethgens, Dorpater med. Ztschr. 1873, p. 185 (berichtet den Versuch von Schultzen). — Scheibler, Deutsche Ztschr. f. Zuckerind. Jg. **11**, 1887, p. 1537 (in der Rübe ist Cholin und Betain, wenn auch nicht präformiert). — E. Schulze, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **15**, 1891, p. 140 (20 kg Wickensamen enthalten 3—3,5 g Cholin und 11—12 g Betain).

7. Ein **Methylbetain** der S. 1062 besprochenen Nikotinsäure lässt sich künstlich darstellen. Es erwies sich als identisch mit dem von Jahns aus den Bockhornsamen von Trigonella Foenum graecum (Papilionaceae) gewonnenen **Trigonellin.** Es scheint, wie das Betain, wenig wirksam zu sein. Ein Methylderivat des gewöhnlichen Betainhydrats will Brieger im **Mytilotoxin,** von dem wir schon S. 1184 sprachen, erkannt haben. Es wirkt nur kurareartig.

Lit. Jahns, Chem. Ber. Jg. **20**, 1887, p. 2843.

8. Lustgarten und unabhängig von ihm Kijanitzin wollen gefunden haben, dass im Schorf bei Hautverbrennungen ein muskarinartiges **Schorfgift** entsteht, welches chemisch nicht näher bekannt ist, aber physiologisch dem Muskarin nahe stehe, und dessen Giftwirkung daher durch Atropin (in Dosen bis zu 5 mg) paralysiert werden könne. Die Idee, dass es sich bei ausgedehnten Verbrennungen um eine Intoxikation handeln könne, haben schon vor Jahren Edenbuizen, Catiano, Billroth, Mendel, Foà und andere ausgesprochen; man hat dabei an Blausäure, an Kohlenoxyd, an Fibrinferment (Silbermann), an Ammoniakverbindungen etc. gedacht. Da unzweifelhaft bei der Verbrühung zahlreiche Blutkörperchen zu Grunde gehen, wäre die Entstehung von Neurin oder wenigstens von Cholin aus dem Lecithin der Stromata nicht undenkbar. Die Chirurgen neigen z. T. der Ansicht von Sonnenburg zu, wonach der Tod nach ausgedehnten Verbrennungen bedingt wird durch reflektorische Herabsetzung des Gefässtonus. Ponfick nimmt mechanische Momente (Trümmer von Blutkörperchen) an. v. Lesser glaubt, dass eine akute Oligocytose des Blutes das den Tod Bedingende sei. Die Theorie von Weidenfeld, wonach Umwandlungsprodukte der Hauteiweissstoffe das Giftige sein sollen, habe ich schon S. 648 erwähnt. Für die Anschauungen von Silbermann und von Ponfick spricht, dass nach einer Statistik von Schjerning & Seeliger sich bei 125 Obduktionen Verbrannter 87mal ein Lungenbefund (Verlegung vieler Gefässschlingen) ergab. Nach Parascandolo wirkt das Verbrennungscytotoxin schlangengiftartig.

Lit. Ardakoff, Materialien zum Studium der Brandwunden verschiedener Stadien bei Tieren. Diss. St. Petersburg 1876. — A. Trojanoff, Ueber den

Einfluss ausgedehnter Hautverbrennungen auf den Organismus der Tiere. Diss. St. Petersburg 1882. — E. Sonnenburg, Verbrennungen und Erfrierungen. Deutsche Chirurgie Lief. 14, Stuttgart 1879 (mit erschöpfender Lit.). — v. Lesser, Virch. Arch. Bd. **79**, 1880 u. Bd. **81**, 1881, p. 189. — Sonnenburg, ebenda Bd. **80**, p. 381. — Welti, Zieglers Beiträge Bd. **4**, 1889. — O. Silbermann, Virch. Arch. Bd. **119**, 1890, p. 488. — Sigm. Lustgarten, W. kl. W. 1891, Nr. 29, p. 528. — F. Hoppe-Seyler, Z. f. physiol. Ch. Bd. **5**, 1881, H. 1 u. 5. — E. Fränkel, D. m. W. 1889, Nr. 2. — Tschmarke, D. Z. f. Chir. Bd. **44**, p. 346. — J. Seydel, Vj. f. ger. Med. 1891, April. — G. Vassale & E. Sacchi, Riforma med. **9**, 1893, Nr. 271 (ein Ptomain ist das Giftige). — Wl. Reiss, Arch. f. Dermat. u. Syph. 1893. — J. Kijanitzin, Virch. Arch. Bd. **131**, 1893, p. 436. — Osc. Silbermann, Inn. Cbl. 1895, p. 481. — Weidenfeld u. Stockis sind schon S. 648 citiert. — Parascandalo, W. m. W. 1905, Nr. 21. — Eijkman & van Hoogenhuyze, Virch. Arch. Bd. **183**, 1906, p. 377.

9. **Muskarinartig wirkende noch unerwähnte künstliche Ammoniumbasen.** Schmiedeberg & Harnack sowie Jordan zeigten, dass z. B. das Isoamyl-Trimethyl-Ammoniumchlorid s. Amylarin und das Valeryl-Trimethyl-Ammoniumchlorid s. Valearin sehr stark giftig sind und zwar typische Muskarinsymptome bei Fröschen und Katzen bedingen. Immerhin ist ihre Wirkung aber doch 30- bis 40mal schwächer als die des Muskarins; ferner tritt die Kurarewirkung der Ammoniumbasen störend hervor. Luchsinger & Glause wollen in ähnlicher Weise Muskarinwirkung nachgewiesen haben für das Trimethyl-Benzyl-Ammoniumbromid, Tetramethyl-Ammoniumchlorid, Glyceryl-Trimethyl-Ammonium, Acetal-Trimethyl-Ammonium, Aldehyd-Trimethyl-Ammonium etc.; aber bei allen diesen Stoffen ist die Herzwirkung noch viel schwächer als bei den beiden von Schmiedeberg & Harnack untersuchten Basen, und zum Teil fehlt sie sogar ganz. Die Kurarewirkung ist bei diesen Stoffen meist ausgesprochen. Sehr wenig deutlich ist die Herzwirkung auch bei dem aus Taurin darstellbaren Taurobetain $(CH_3)_3N<^{C_2H_4SO_2}_{O\text{———}|}$. Bei dem Tetraäthyl-Ammoniumchlorid ist im Gegensatz zur Methylverbindung nach Tillie die Herzwirkung so gut wie gar nicht mehr wahrnehmbar, die Kurarewirkung aber ausgesprochen, nur dass derselben merkwürdigerweise ein Stadium heftiger Reizung der peripheren Enden der motorischen Nerven vorhergeht. Das aus dem S. 1114 besprochenen Putrescin herstellbare Tetramethylputrescin wirkt dagegen ausgesprochen muskarinartig.

Lit. Schmiedeberg & Harnack, Arch. exp. P. Bd. **6**, 1877, p. 110. — S. N. Jordan, ibid. Bd. **8**, 1878, p. 15. — Glause, siehe oben S. 1229. — Berlinerblau, Chem. Ber. Bd. **17**, 1884, p. 1139 (Aldehyd-Trimethyl-Ammonium). — Brieger, Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. **7**, 1883, p. 35. — Bufalini, Ann. di Chim. med. farm. 1885, p. 292. — H. Meyer, Annal. d. Chem. Bd. **268**, 1891, p. 150. — E. Schmidt, Chem.-Ztg. 1889, p. 483. — Tillie, Arch. exp. P. Bd. **27**, 1890, p. 17. — A. Jodlbauer, Arch. internat. Pharmacod. **7**, 1900, p. 183.

10. Von Substanzen mit ganz anderer Struktur sei das **Jodothyrin** (vergl. S. 197) erwähnt, welches nach Cyon auf das Herz ähnlich wie Muskarin wirken, ja sogar die Wirkung des Atropins aufheben soll. Andere Autoren stimmen mit diesen Ausführungen nicht ganz überein.

Lit. Cyon, Pflüg. Arch. Bd. **73**, 1899, p. 42.

8. Carpain.

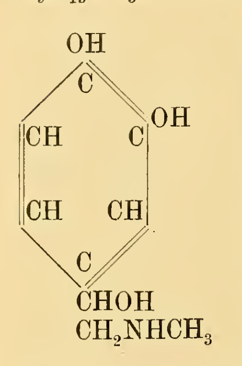
In Blättern und Früchten des südamerikanischen Melonenbaumes, Carica Papaya L. (Caricaceae), findet sich ein von Greshoff entdecktes Alkaloid Carpain, welches nach van Ryn die Formel $C_{14}H_{25}NO_2$ hat. Es hat einen bitteren Geschmack, ist unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und in Chloroform. Jodjodkalium und Kaliumquecksilberjodid schlagen es noch bei sehr starker Verdünnung nieder. Von den Salzen, die meist gut krystallisieren, ist das saure Sulfat $C_{14}H_{25}NO_2 . H_2SO_4 + 3 H_2O$ am leichtesten in Wasser löslich. Neben Carpain enthält der Melonenbaum noch im Milchsafte das eiweissverdauende und Milch koagulierende Enzym Papain oder Papayotin, ferner in den Blättern das Glykosid Carposid und in der Wurzel ein Carica-Sinigrin und ein Carica-Myrosin. In anderen Arten wie z. B. in der brasilianischen Carica digitata Aubl., und zwar in dem als Chamburu bezeichneten Milchsafte, ist auch noch ein blasenziehendes Prinzip enthalten. Das Carpain wurde als Ersatzmittel der Digitalis empfohlen und war bereits mehrfach angewandt worden, als ich mit Linde es untersuchte und von der Verwendung an Menschen abraten musste. Es macht am Frosch primäre Verlangsamung des Herzschlags und periodischen Stillstand der Kammer in Diastole ganz wie Muskarin; aber die Verlangsamung wird von Atropin nicht beeinflusst und beruht auf Lähmung der Muskulatur bezw. der exzitomotorischen Apparate. Nach Alcock & Meyer ist das Symptom der Frequenzhalbierung häufig. Der Frosch hüpft, wie wir fanden, mit stillstehendem Herzen zunächst noch kräftig umher; später tritt allgemeine Lähmung ein. Alle Erscheinungen von seiten des Herzens treten auch am Williamsschen Apparat ein. Die ganz analoge Beeinflussung des überlebenden Warmblüterherzens studierte ich mit Kakowski. Bei Katzen, Hunden, Kaninchen etc. tritt nach nicht letalen Dosen Absinken des Blutdruckes und manchmal Pulsus alternans ein. — Betreffs des Papain verweise ich auf die Angaben meines Schülers Windmüller.

Lit. Greshoff, Med. uit's Lands Plantentuin, Batavia 1889, p. 18; Ap.-Ztg. 1891, Rep. Nr. 4. — v. Oefele, Mercks Jahresber. für 1891, p. 30; vergl. Z. des allg. österr. Apoth.-Vereins Jg. **47**, 1893, Nr. 34 (warme Empfehlung des Mittels bei Herzkranken). — J. L. van Ryn, Arch. der Pharmazie Bd. **231**, 1893, p. 184 u. Bd. **234**, 1896, p. 332; Nederl. Tijds. v. Pharm. 1897; Pharm. Post 1897, p. 209. — Eduard Linde, Ueber Carpain. Diss. Dorpat 1893. — Alcock & H. Meyer, Arch. An. u. Phys. Jg. 1903, p. 225. — Kakowski, Arch. internat. Pharmacod. **15**, 1905, p. 84. — Hans Windmüller, Ueber Papain. Diss. Rostock 1902 (mit weiterer Lit. über Papain).

9. Adrenalin, Epinephrin, Suprarenin.

Ueber das Gift der Nebennieren ist schon in Bd. I, S. 262 und in diesem Bande S. 507 gesprochen worden. Da dieses Gift eine ausgesprochene Herzwirkung hat, und da über dasselbe inzwischen neue Arbeiten erschienen sind, muss es durchaus in der vorstehenden Gruppe nochmals Erwähnung finden.

Chemisches. An der von mir schon besprochenen Formel $C_9H_{13}NO_3$ ist nicht mehr zu zweifeln. Ihr kommt die beistehende Struktur zu. Wie dieselbe zeigt, sind in derselben ein Benzolkern, drei Hydroxyle, und zwar zwei derselben als Brenzkatechin (vergl. S. 128), und eine Methylimidgruppe enthalten. Die Atomverkettung ist eine äusserst labile. Beim Aufheben wässeriger Lösungen unserer Substanz tritt rasch eine chemische Umwandlung in Substanzen von ganz anderer Wirkung ein. Nachdem die Struktur festgestellt worden war, begannen die Versuche des synthetischen Aufbaus. Nach Stolz kann man vom Methylamino-Acetobrenzkatechin durch Reduktion zum Adrenalin gelangen. Jowett & Berger gelangten vom Piperonal, d. h. vom Methylenprotokatechualdehyd (vergl. S. 143) aus mit Hilfe der Grignardschen Reaktion, dann durch Wasserentziehung, Bromierung, Einwirkung von wässerigem Aceton und von Methylamin zu einer Verbindung, welche genau dieselbe Struktur wie das Adrenalin hat und sich von ihm nur dadurch unterscheidet, dass in den beiden OH-Gruppen in der Stellung 1, 2 die beiden H durch ein CH_2 ersetzt sind. Auch diese Verbindung besitzt Adrenalinwirkungen. Das reine Adrenalin bildet nach Bertrand ein krystallinisches weisses Pulver, welches an der Luft unter Oxydation sich bräunt und zersetzt. Es löst sich in kaltem Wasser nur spurweise und in Alkohol noch weniger. Wohl aber wird es von Säuren sowie von KOH und NaOH gelöst. In Aether und Chloroform löst es sich gar nicht.



Wirk. Das Adrenalin bewirkt unabhängig vom vasomotorischen Centrum eine enorme Blutdrucksteigerung, namentlich bei intravenöser Injektion. Auf dieselbe folgt bei Kaninchen die von mir auch schon erwähnte, inzwischen aber viel genauer studierte Degeneration der Media der Aorte. Jeder intravenösen Einspritzung des Mittels folgt ausser der Blutdrucksteigerung auch eine Pulsverlangsamung, welche nach Neujean zwei Ursachen hat. Die eine liegt im Herzen selbst und wird vom genannten Autor als Reizung des Herzhemmungscentrums aufgefasst; die andere ist eine Reizung der Vagusursprünge, welche infolge der mit der Gefässkontraktion in Verbindung stehenden Hirnanämie eintritt. Unzweifelhaft wird auch die Herzmuskulatur, wie Versuche am überlebenden Säugetierherzen zeigen, direkt vom Adrenalin bei kleinen Dosen gereizt und bei grossen gelähmt. Es besteht also zwischen dem Bilde der Wirkung der Substanzen der Digitalingruppe und des Adrenalins aufs Herz und den Blutdruck eine gewisse Analogie. Die kleinste **letale Dose** beträgt nach Versuchen von Lesage mit intravenöser Injektion an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen zwischen 0,1 mg und 0,2 mg, für Katzen aber 0,5—0,8 mg pro kg Körpergewicht. Die Maximaldose für Menschen beträgt bei subkutaner Einspritzung nach B. Müller 0,1 mg. Die Blutdrucksteigerung fällt bei subkutaner Einspritzung ungleich schwächer aus; dementsprechend ist auch die subkutane letale Dose weit grösser als die intravenöse. Das den Tod herbeiführende Moment ist bei

Hunden nach intravenöser Einspritzung letaler Dosen primärer Herzstillstand, während bei anästhesierenden Katzen langsam eintretende Lähmung des Atemcentrums den Tod herbeiführt. Am Frosch lässt sich ein primärer systolischer Stillstand des Herzens nicht herbeiführen und darum kann dieser für die Substanzen der Digitalingruppe so bequeme Weg des Nachweises unserer Gifte in kleinen Mengen beim Adrenalin nicht gewählt werden. Hier tritt ein ganz anderes Organ, nämlich die Pupille des abgeschnittenen Froschkopfes oder des exstirpierten Bulbus oculi an Stelle des Froschherzens ein. Dass das Nebennierenextrakt bei intravenöser Injektion die Pupille des Warmblüters erweitert, fand 1899 Lewandowsky. Boruttau und Langley bestätigten es. Lokale Einträufelung hat nach den genannten Autoren und nach vielen anderen bei normalen Tieren keinen Einfluss auf die Pupille. Hat man aber bei Kaninchen 24 Stunden vorher das obere Halsganglion des Sympathicus exstirpiert, so bewirkt Einträufelung oder subkutane Einspritzung von Adrenalin nach S. J. Meltzer & Clara Meltzer-Auer starke Pupillenerweiterung, selbst wenn vorher durch Physostigmin stärkste Verengerung der Pupille herbeigeführt worden war. Die beiden Meltzers nennen dies eine paradoxe Dilatation der Pupille. Ich verweise betreffs dieses von Langendorff eingeführten Kunstausdruckes auf Bd. I, S. 282. Sie fanden, dass dieselbe bei Fröschen auch ohne Exstirpation des sympathischen Ganglions eintritt und dass sie auch noch am exstirpierten Froschbulbus hervorrufbar ist, ja dass das Experiment hier noch besser gelingt. Ehrmann hat dies systematisch zum Nachweis des Adrenalins in sehr verdünnter Lösung benutzt und gefunden, dass isotonische Salzlösungen die Pupille eines hineingeworfenen Froschbulbus noch erweitern, selbst wenn sie Adrenalin in mehr als millionenfacher Verdünnung enthalten. Mit Hilfe dieser Methode konnte Ehrmann nachweisen, dass sich Adrenalin ununterbrochen aus den Nebennieren in den Kreislauf in einer Konzentration von 1 : 1 Million bis 10 Millionen ergiesst und dass Pilokarpin und Atropin auf die Absonderung ohne Einfluss sind.

Sympt. Abgesehen von den Aenderungen des Pulses, Blutdruckes und der Pupille beschreibt Amberg nach intravenöser Injektion noch Erbrechen, Aufregung, dann Schwächezustände, blutige Diarrhöe und Tod unter dem Bilde der Prostration. B. Müller sah nach Einspritzung von 0,3 mg in die Uterushöhle binnen 10 Minuten völligen Kollaps eintreten. Nach Langley bedingt Adrenalin eine Hypersekretion der Submaxillarspeicheldrüse und der Thränendrüse von Warmblütern. Er fand, dass Atropin nur unvollkommen diese Reizung beseitigen kann. Ehrmann fand, dass bei Fröschen durch Adrenalin ebenfalls eine starke Absonderung der Hautdrüsen hervorgerufen wird, selbst wenn vorher Atropin injiziert worden war. Im Sekret liess sich wohl das Atropin, aber nicht das Adrenalin nachweisen. Was die Absonderung anderer Drüsen anlangt, so ruft Adrenalin in geeigneter Dose Vermehrung der Harnsekretion und Uebertritt von Traubenzucker in den Harn hervor. Von dem Adrenalin verwandten Substanzen rufen nach Loewy & H. Meyer **Aminoacetobrenzkatechin, Methyl-** und **Aethylaminobrenzkatechin** analoge, nur schwächere Wirkungen als Adrenalin hervor. Dass die **Substanz von Barger & Jowett** ebenfalls ähnlich wirkt, wurde oben schon erwähnt. Auch das **Adrenalon von Friedmann** wirkt in demselben Sinne.

Sekt. Bei Menschen ist nach subkutaner Einspritzung sowie nach Aufträufelung auf Schleimhäute mehrfach lokale Nekrose infolge der zu starken Gefässzusammenziehungen eingetreten. Von resorptiven Wirkungen bei Menschen nenne ich Schwindel, Ohnmachten, Delirien, Schwächezustände. Wie weit die bei Einspritzung unter die Dura des Rückenmarks bei Menschen beobachteten Nebenwirkungen auf das Adrenalin zu beziehen sind, lässt sich zur Zeit noch nicht entscheiden, da stets gleichzeitig Kokain, Stovain oder andere Stoffe in der Lösung enthalten waren. Nach Erb, Külbs, Fischer und anderen führen intravenöse Adrenalininjektionen bei Kaninchen zu einer meist herdförmigen Zerstörung der glatten Muskelzellen der Media der Aorte mit rasch eintretender Verkalkung und charakteristischen Veränderungen an den elastischen Gewebsbestandteilen. Daraus resultiert eine Verschmälerung und Elasticitätsabnahme der Media, die von einer kompensatorischen, aus neugebildeten elastischen Fasern, Muskel- und Endothelzellen bestehenden Verdickung der Intima gefolgt ist. Schliesslich kommt es zur Entwickelung multipler aneurysmatischer Ausbuchtungen der Gefässwand. Ich bemerke, dass Bennecke in meinem Institute durch intravenöse Injektionen z. B. von Chlorbaryum und von Hydrastinin an Kaninchen analoge Veränderungen hervorrufen konnte, über welche er eingehend berichten wird. Nach v. Korányi hebt gleichzeitige Darreichung von Jodpräparaten (z. B. Einspritzung von Jodipin) die schädigenden Wirkungen des Adrenalins auf die Gefässmuskularis auf. — Im Gehirn können nach längerer Adrenalinverg. apoplektische Herde, in den Lungen hämorrhagische Infarzierung und perivaskuläre Blutungen, in der Leber hier und da Blutungen und Leberzellennekrose sowie Verdickung der Kapsel und Bildung fibröser Stränge gefunden werden. Der Herzmuskel kann Zeichen der Hypertrophie aufweisen (Erb, Külbs).

Lit. Als Ergänzung der früher schon angeführten Arbeiten mögen noch die folgenden genannt werden. Hultgren & Anderssen, Skan. Arch. f. Physiol. Bd. 9, 1899, p. 72 (enthält die gesamte Lit. bis 1899). — O. v. Fürth, Wiener akad. Sitz.-Ber. Bd. **112**, Abt. 3, 1903; Biochem. Cbl. Jg. **2**, 1904, Nr. 1 (chem. Lit.). — E. v. Cyon, Pflüg. Arch. Bd. **73** u. **74**, 1898. — Boruttau, ebenda Bd. **78**, 1899, p. 112. — Moore & Purinton, ebenda Bd. **81**, 1900, p. 487 (Wirkung sehr kleiner Mengen). — Lewandowsky, Arch. An. u. Phys. 1899, p. 360. — Langley, Journ. of Phys. **27**, 1901—02, p. 237. — F. Blum, D. Arch. f. kl. M. Bd. **71**, 1901, H. 2—3; Pflüg. Arch. Bd. **90**, 1902, p. 617 (Glukosurie). — C. A. Herter & Wakemann, Virch. Arch. Bd. **169**, 1902, p. 479 (über dasselbe). — Sam. Amberg, Arch. internat. Pharmacod. **11**, 1902, p. 57. — Friedr. Neugebauer, Chir. Cbl. 1903, Nr. 51, p. 1417 (Hautgangrän bei plastischen Operationen). — F. Stolz, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 4149. — E. Friedmann, Hofm. Beitr. Bd. **6**, 1904, p. 92 (Adrenalon). — Gg. Barger & Jowett, Transact. of the Chem. Soc. 1905; Pharm. Journ. 1905, Nr. 1826. — P. Taramasio, Étude toxicologique de l'adrenaline. Thèse de Genève 1904. — Neujean, Arch. internat. Pharmacodyn. **13**, 1904, p. 45 (mit Lit.). — J. Lesage, ebenda **13**, 1904, p. 245. — S. J. Meltzer & Clara Meltzer-Auer, Americ. Journ. of Phys. **11**, 1904, Nr. 1 u. 5. — B. Müller, W. kl.-ther. W. 1904, Nr. 49. — Gabr. Bertrand, Bull. des sc. pharmacologiques 1904, p. 253. — J. Noé, Arch. gén. de méd. 1904, Nr. 41. — Em. Abderhalden & P. Bergell, Chem. Ber. Jg. **37**, 1904, p. 2022. — H. Pauly, ebenda p. 1388. — B. Fischer, Allg. Z. f. Psych. Bd. **62**, 1905, p. 241. — Rud. Ehrmann, Arch. exp. P. Bd. **53**, 1905, p. 97. — Derselbe, ebenda p. 137. — Külbs, ebenda p. 140 (mit 8 Abb.). — W. Erb, ebenda p. 173 (mit 4 Abb.). — O. Loewy & H. Meyer, ebenda p. 213. — Jul. Baum, B. kl. W. 1905, p. 86 (Spermin u. Adrenalin sind Antagonisten in Bezug auf das Gefäss-

kaliber). — Carl Lewin, Fortschr. d. Med. 1905, p. 6 (Epirenan). — Al. Ellinger, M. m. W. 1905, Nr. 11 (Beeinträchtigung der Nierenfunktion mindert die Suprareninglukosurie). — Fritz Liebl, M. m. W. 1906, p. 201 (alte Lösungen von Suprarenin wirken entzündungserregend). — A. v. Korányi, D. m. W. 1906, p. 679. — Edw. St. Faust, Die tierischen Gifte (Braunschweig 1906), p. 16. — Rud. Ehrmann, Arch. exp. P. Bd. 55, 1906, p. 39 (Diphtherietoxin schädigt die Adrenalinbildung nicht). — A. Baron, Wratschebnaja Gas. 1906, p. 9 (Adrenalinglukosurie).

Schlusswort.

Mit Vorstehendem endet der dritte grosse Abschnitt, welcher die Nervengifte und Herzgifte umfasst. Wie ich auf S. 1 dieses Bandes angekündigt habe, sind auch die giftigen Stoffwechselprodukte, die Giftstoffe der Nahrungsmittel und die Gifttiere mit berücksichtigt worden, und zwar ist es mir sogar gelungen, alle diese Kapitel in die vorstehenden drei grossen Abschnitte eingegliedert abzuhandeln, was ich beim Beginn der Arbeit nicht zu hoffen wagte. Ich brauche infolgedessen keine drei weiteren besonderen Abschnitte hier anzufügen, wie ich anfangs gefürchtet hatte, thun zu müssen. Ich hoffe, dass das Werk dadurch an Uebersichtlichkeit und Einheitlichkeit gegenüber der ersten Auflage gewonnen hat.

Wenn ich einige Substanzen an zwei, ja an drei Stellen angeführt habe, so habe ich dies gethan, weil die meisten Leser das Buch ja nicht von vorn bis hinten systematisch durchstudieren, sondern nur zum Nachschlagen benutzen. In einem Nachschlagewerke soll alles möglichst leicht gefunden werden; dies ist nicht ohne gewisse Wiederholungen möglich.

Einige im Laufe des Druckes notwendig gewordenen Ergänzungen und Verbesserungen, welche der Nachtrag bringt, bitte ich die Leser beim Nachschlagen mit berücksichtigen zu wollen.

Rostock, 1. April 1906.

Nachträge und Verbesserungen.

Zu S. 25. **Schweflige Säure** und deren Salze. In Bd. **21**, 1904, H. 2 der Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte befinden sich mehrere wichtige Arbeiten von W. Kerp (schweflige Säure und gebundene schweflige Säure oder aldehydschweflige Säure im Wein), H. Schmidt (schweflige Säure im Dörrobst), Sonntag (Ausscheidung von schwefligsaurem und aldehydschwefligsaurem Natrium beim Hunde), Fr. Franz (Wirkung des neutralen schwefligsauren Natriums, des aldehyd- und des acetonschwefligsauren Natriums auf Kaulquappen), E. Rost & Fr. Franz (vergl. Vers. über die Wirk. der organisch gebundenen schwefligen Säuren und des neutralen schwefligsauren Natriums). — W. Kerp, Z. f. Unters. der Nahrungs- u. Genussmittel Bd. 8, 1905, H. 1, p. 53. — A. Beythien, ebenda Bd. **8**, 1905, p. 36 (im Dörrobst wirkt das Schwefeln farbenverbessernd; in amerikanischen und italienischen Aepfeln und Pflaumen fand B. enorme Mengen, bis zu 0,36% schweflige Säure).

Zu S. 33. **Selen** und **Tellur.** Gosio, Med.-techn. Journ. 1905, p. 127 (viele Mikroben wandeln farblose Lösungen von Telluriten und Seleniten so um, dass erstere eine schwarze, letztere eine rote Farbe annehmen. Zucker steigert die Empfindlichkeit der Reaktion. Man kann auf diese Weise lebende Mikroben, z. B. Schimmelpilze, nachweisen, während abgetötete keine Färbung hervorbringen).

Zu S. 37. Nachw. der **Salpetersäure.** Raikow, Chem. Cbl. 1905, I, p. 402.

Zu S. 59. **Chromsäure.** Clemens Koll, Z. f. Augenhk. **13**, 1905, p. 220 (Braunfärbung der Hornhaut durch Kaliumbichromat). — V. Mucha und E. Zdarek, Vj. f. ger. Med. Bd. **31**, 1906, Suppl. (eine Chromsäure- u. eine Dichromatverg.; von eingeführten 10 g des Salzes wurden in der Leiche nur 0,65 g im ganzen wiedergefunden, namentlich in Leber und Lunge. Im zweiten Falle wurden 6,0 g Chromsäure genommen und fast alles wiedergefunden; die Leber allein enthielt 1 g).

Zu S. 61. **Borsäure** und deren Salze. Ch. L. Best, Journ. of the Americ. med. Assoc. 1904, sept. 17 (bei einem 36jährigen Menschen wurde eine Leistendrüsenvereiterung operiert und die Wunde mit pulverförmiger Borsäure behandelt; Prostration, unstillbares Erbrechen, Delirien, Tod. Befund: fettige Degen. der Leber und Nieren, subperikardiale Ekchymosen). — Leblois, Archives médicales d'Angers 1904, Nr. 10; Tribune méd. 1904, p. 651 (eine Frau bekam, nachdem sie 10 Tage lang je 2mal ein Borsäurelavement erhalten hatte, ein mit Fieber bis 39,5° verbundenes sehr ausgebreitetes Rubeolenexanthem, unstillbares Erbrechen und heftigen Speichelfluss; fast sämtliches Haar fiel aus). — Borax u. Borsäure als Arznei- u. Konservierungsmittel. Herausgegeben vom Bunde Deutscher Nahrungsmittelfabrikanten u. -händler. Nürnberg 1904 (der nicht vorurteilsfreie Verfasser verheimlicht seinen Namen; trotzdem kann zugegeben werden, dass die Kompilation eine nicht wertlose ist). — O. Liebreich, Ther. Mh. 1904, H. 8 (an 5 Menschen wurde die Ausscheidung von Borsäure durch den Schweiss nach innerlicher Darreichung von 1 g nachgewiesen). — G. Fendler, Ap.-Ztg. 1905, Nr. 75, 76, 77, 85 (Nachw. der Borsäure). — Spindler, Chem.-Ztg. 1905, p. 630 (über dasselbe). — Goske, Z. f. Unters. d. Nahrungsm. **10**, p. 242 (das meiste Kochsalz enthält Bor). — Dopfer, M. m. W. 1905, p. 763 (Behandlung einer Brandwunde bei einem Kind mit Borsalbe; letaler Ausgang). — H. W. Wiley, U. S. Department of Agriculture, Bureau of Chemistry. Circular Nr. 15, 1905 (Dauerversuch von 30—70 Tagen an 12 jungen Leuten mit Borsäure; Dosen bis 0,5 g pro Tag ertragen, grössere Mengen sind riskant und solche von 4 g schaden unbedingt). — O. Liebreich, Zur Frage der Borwirkungen. Berlin 1905, mit 4 Tafeln. — E. Rost, Arch. internat.

Pharmacodyn. **15**, 1905, p. 291 (die Ausscheidung durch den Schweiss ist minimal; 50% der aufgenommenen Säure erscheinen binnen 12 Stunden im Harn, die anderen 50% binnen 3—4 Tagen; Lit.-Verz. von 145 Nummern).

Zu S. 88. **Ameisensäure.** Clément, Chem. Cbl. 1904, I, p. 1365 (Am. ist relativ ungiftig). — Garrigue, ebenda p. 1451 (über dasselbe). — E. Comanducci, ebenda II, 1904, p. 1168 (Nachw. der Am. durch Schütteln mit Natriumbisulfitlösung, wobei in der Wärme Gelbrotfärbung erfolgt).

Zu S. 90. **Formaldehyd.** Galewsky, M. m. W. 1904, p. 2069 (Nagelveränderungen u. Hautentzündung durch Formalin).

Zu S. 97. Nachw. des **Aceton.** Trommer, D. m. W. 1905, p. 610 (bei Zusatz von KOH und Salicylaldehyd zum Harn entsteht ein roter Ring).

Zu S. 106. **Coma diabeticum.** Krause, Kongr. f. innere Med. zu Leipzig 1904 (beim Coma diab. tritt hochgradige Hypotonie der Bulbi ein).

Zu S. 127. **Karbolsäure.** R. Gray, Medical Brief 1905, june, p. 505 (durch Erhitzen verflüssigte wasserfreie K. zu ther. Anwendung empfohlen!). — Rich. Ramshorn, Ueber einen Fall von Karbolnekrose u. Exper. zur Feststellung der Dosis, welche genügt, diese Veränderung der Haut zu erzeugen. Diss. Leipzig 1905.

Zu S. 128. **Lysol.** Hammer, M. m. W. 1903, Nr. 21 (Lysolverg. von Mäusen ergab hämorrhagische Nierenentzündung, Hyperämie der Leber, Milz und des Gehirns). — A. Lange, Ther. d. Gegenw. 1904, Juli (3 Fälle von Lysolverg., darunter ein letaler; Glomerulonephritis, Urämie, Defekte der Magenschleimhaut). — Grünebaum, M. m. W. 1904, Nr. 34, p. 1528 (Lysolverg. einer Gebärenden durch die Hebamme; Bewusstlosigkeit, Erbrechen des Giftes und Aspiration in die Lunge). — Friedr. Fries, M. m. W. 1904, Nr. 16, p. 709 (von 38 zusammengestellten Fällen von Lysolverg. starben **17**; **11** waren äusserlich, 27 innerlich; ein eigener Fall mit hämorrhag. Nephritis). — Karl Tollens, Arch. exp. P. Bd. **52**, 1905, p. 220 (nach Tierversuchen ist das Cresolum crudum keineswegs ungiftiger als die Karbolsäure; Parakresol ist entschieden giftiger als Phenol, Orthokresol ebenso giftig als Phenol, nur Metakresol ist etwas weniger giftig).

Zu S. 129. **Resorcin.** J. Brudzinski, W. kl. Rundschau 1899, Nr. 22 (Verg. eines Säuglings durch 0,8 g Res. in Ricinusöl, primäre Lähmung, Methämoglobinbildung). — Schwabe, Der Kinderarzt 1899, Nr. 5 (schwere Res.-Verg. beim Kinde). — Sigm. Kaiser, B. kl. W. 1905, Nr. 33 (schwere Verg. durch 50%ige Res.-Paste).

Zu S. 137. **Salicylsäure.** Ramond, Progrès méd. 1904, p. 471 (Purpura systématisé durch Sal.). — Haike, Vortr. in der Berliner otol. Ges. vom 3. Mai 1904; Archiv f. Ohrenhk. Bd. **63** (die von Kirchner beschriebenen Befunde beruhen auf Suffokation; bei künstlicher Atmung finden sich nach Salicylatverg. keine Blutungen, wohl aber Veränderungen der Ganglienzellen im Ganglion vestibulare und spirale sowie in den Nervenstämmen bei chron. Verg. frische Degeneration der Markscheiden). — Alb. Blau, Die Heilkunde Jg. 1905, Febr., p. 56 (über dasselbe). — G. L. Mamlock, Med. Klinik 1905, p. 523 (kleine Dosen von Salicylaten bis 0,15 g schädigen auch bei wiederholter Darreichung die Niere nicht, grosse aber wohl). — A. Baldoni, Chem.-Ztg. 1905, Nr. 98 (der Hund bildet aus salicyls. Natrium z. T. Salicylglukuronsäure). — Quenstedt, Ther. d. Gegenw. 1905, p. 97 (Salicylnephritis). — Ernst Frey, M. m. W. 1905, Nr. 28 (Darreichung von Alkalien schützt die Niere). — Sam. Bondi & Mart. Jacoby, Hofm. Beitr. Bd. **7**, 1905, p. 514 (den höchsten Gehalt an Salicylsäure besitzt das Blut; relativ hoch ist auch der der Gelenke besonders bei infizierten Tieren).

Zu S. 183. **Brom** und Bromide. Fessel, M. m. W. 1899, Nr. 39, p. 1270 (verfüttertes Bromkalium findet sich nicht in der Leber, sondern im Blute). — Heinr. Rosenhaupt, Arch. f. Kinderhk. Bd. **40**, 1904 (Bromakne beim Säugling nach Bromiddarreichung an die Mutter).

Zu S. 193. **Jod** und Jodide. Bjelogolowy, Arch. der Verdauungskr. Bd. **10**, 1904, H. 3 (der Jodismus nach KJ beruht auf Nitriten des Magensaftes bei Hyperacidität; bei Hyperchlorhydrie ist nämlich stets salpetrige Säure im Magensafte). — Anten, Arch. exp. P. Bd. **48**, 1902, p. 331 (Verlauf der Ausscheidung des KJ im Harn). — Jenny, Ueber die Beeinfl. der KJ-Ausscheidung durch Diuretica. Diss. Bern 1904. — Hirschfeld & Pollio, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. **72**, 1904, H. 2 (Resorption von Jod aus Jodkaliumsalben). — Sophie Lifschitz, ebenda Bd. **75**, 1905, H. 2—3 (Jodausscheidung bei grossen Jodkaliumdosen und bei kutaner Applikation einiger Jodpräparate). — G. Wesenberg, Ther. Mh. 1905, April (perkutane Jodapplikation). — A. Heffter, Z. f. exp. P.

u. Ther. Bd. 2, 1905, p. 433 (Verteidigung der Methode von Anten). — Walton, Z. f. phys. Ch. Bd. **47**, 1905, p. 185 (Jodionenkatalyse des Wasserstoffsuperoxyds).

Zu S. 193. **Jodsäure** und deren Salze. Masao Takayama, Beiträge zur Toxikologie etc. Stuttgart 1905 (Wirk. der jodsauren Salze, des freien Jods, des Isoforms und des Jothions aufs Blut und auf den Organismus überhaupt; Bildung von Jodkathämoglobin).

Zu S. 195. **Jodoform.** Macnoughton-Jones, Brit. gyn. Journ. 1904, mai, p. 11 (starkes Oedem mit sanguinolenter Effusion nach einem Jodoformverbande). — P. Mulzer, Z. f. exp. P. u. Ther. Bd. **1**, 1905, p. 446 (bei Hunden wirkt Jodoform narkotisch, bei Kan. nicht).

Zu S. 201. **Fluor** und seine Verbindungen. Oskar Loew, Allg. bot. Ztg. Bd. **94**, 1905, p. 330 (das Fluornatrium hat eine zweifache Giftwirkung, eine kalkentziehende und eine alkaloidartige. Infolge dieser letzteren Eigenschaft übt es auch auf des Kalks nicht bedürfende niederste Organismen eine den Oxalaten nicht zukommende schädigende Wirkung aus).

Zu S. 207. **Kali- und Natronlauge.** Von der Arbeit von Teleky lag bei der Niederschrift jenes Abschnittes nur der erste Teil vor; mittlerweile ist noch ein zweiter und dritter erschienen (Z. f. Heilk. Abt. Chir. Bd. **25**, 1904, H. 1—6), der sehr wichtige Angaben enthält und dem ein erschöpfendes alphabetisches Verzeichnis der Lit. beigegeben ist. T. empfiehlt bei Speiseröhrenverengerung spätes Bougieren, eventuell die Gastrotomie).

Zu S. 208. **Natriumkarbonat.** Tavel, Revue de Chir. **23**, 1903, Nr. 4 (meine auf Baisch gestützte Angabe, dass Tavel seine alkalische Kochsalzlösung zu subkutanen Zwecken empfohlen habe, ist irrig; er will dieselbe nur äusserlich verwendet wissen. Subkutan ist und bleibt sie giftig).

Zu S. 232. **Magnesium**verbindungen. S. J. Meltzer & John Auer, Americ. Journ. of Physiol. **14**, 1905, oct. 2, p. 366; B. kl. W. 1906, Nr. 3 (Magnesiumsalze sollen nervöse Hemmungen bedingen und wirken daher bei subkutaner, intravenöser oder subduraler Einspritzung narkotisch. Die für eine Rückenmarksanästhesie nötige Dose beträgt pro kg Mensch 0,02 g Magnesiumsulfat. 12 Operationen wurden bei dieser Art der Anästhesierung ausgeführt). — N. Krawkoff, Russky Wratsch 1906, Nr. 5 (energische Warnung vor dieser Behandlungsmethode).

Zu S. 236. **Baryum**verbindungen. Pesci, Riforma medica 1904, Nr. 45 (das Chlorbaryum wirkt als Diureticum bei serösen Pleuraexsudaten und bei Kompensationsstörungen sowie bei Erschlaffung der Gefässwände). — R. Gans, Riedels Berichte 1905 (das Cuprobaryumpolythionat wird zur Herstellung von Streichhölzern empfohlen, da es weniger giftig als Phosphor ist).

Zu S. 242. **Radium**verbindungen. C. J. Salomonsen & G. Dreyer, Compt. rend. **138**, 1904, p. 1543 (R. tötet durch seine Strahlen Typanosomen und Nussulaarten; ferner wirkt es hämolytisch). — Ch. Bouchard, P. Curie & V. Balthazard, ebenda p. 1384 (die Gewebe der durch Radiumstrahlen getöteten Tiere besitzen radioaktive Kraft). — Paul Besson, Das Radium und die Radioaktivität. Allgem. Eigenschaften und ärztl. Anwendungen. Mit einem Vorworte von A. d'Arsonval. Deutsch von W. v. Rüdiger, mit einem Vorworte von Alfr. Exner. Leipzig 1905.

Zu S. 243. **Arsenikalien.** A. Gautier & P. Clausmann, Compt. rend. **139**, 1904, p. 101 (das sogen. normale Arsen des menschlichen Organismus stammt, was die Pariser Durchschnittsbevölkerung anlangt, aus dem Trinkwasser, dem Wein, dem Kochsalz, Brot und der Fischkost. Im Laufe des Jahres wird damit 7,66 mg As aufgenommen. Es verlässt den Organismus mit den Haaren, den Nägeln und den Dejektionen. Von den essbaren Seetieren enthielten die Langusten im Rogen und im „gelben Stoff" besonders grosse Arsenmengen). — A. Gautier, Z. f. Unters. Nahr.- u. Genussm. 1904, p. 339 (beim Oxydieren und Ausfällen von Eisen wird alles Arsen mit niedergerissen; dies ist die beste Methode zum Nachw. sehr kleiner Mengen). — G. Lunge, Chem.-Ztg. 1904, Nr. 98, p. 1169 (Verg. durch H_3As bei Bleilöten). — R. Krzizan & W. Plahl, Oesterr. Chem.-Ztg. Jg. **7**, 1904, p. 269 (26 Personen erkrankten durch arsenikhaltiges Brot, dessen Giftgehalt sich durch spontan auftretenden Knoblauchgeruch zu erkennen gab. Als Verursacher des Geruches fanden sich Mucor racemosus, Penicillium glaucum und Aspergillus glaucus). — Deutsche Alpenzeitung 1904, Juliheft; Pharm. Ztg. 1904, p. 832 (das Arsenikessen soll bis auf 0,5 g pro dosi ohne Schaden getrieben werden können und erleichtere das Bergsteigen ganz bedeutend). — M. Cloëtta, Arch. exp. P. Bd. **54**, 1906, p. 196 (bei Kan., Hund und Mensch beruhe die Ungiftigkeit der

angewöhnten grossen Dosen lediglich auf Wegfall der Resorption). — R. v. Jaksch, W. kl. Rundschau 1905, p. 694 (bei einem 19jähr. Mädchen entwickelte sich nach einem Arsenikselbstmordversuch typische Polyneuritis mit Paresen, Kontrakturen, Muskelatrophie u. Zittern). — Meyerhoff, B. kl. W. 1905, Nr. 33, p. 1044 (letaler Fall von innerlicher Arsenikverg.; tagelang bestand neben Erbrechen heftigster Singultus). — Bornemann, M. m. W. 1905, Nr. 22 (Erblindung nach Atoxylinjektionen, nachdem binnen 3 Monaten 27 g Atoxyl verbraucht war. Die Anilidkomponente scheint mit daran schuld zu sein). — A. Pasini, Mh. f. prakt. Derm. Bd. **40**, 1904, p. 299 (arsenige Säure als Aetzmittel auf die Haut gebracht zerstört das Epithelgewebe und verursacht Thrombose in den Gefässen sowie Austritt von Serum und von Leukocyten). — Gg. Denigès, Ann. Chim. Phys. [8 sér.] 5, 1905, p. 559 (bei Kan. und Hunden wurde nach wiederholter Einspritzung von arsenigsaurem Natrium die Verteilung im Organismus festgestellt. Nervensystem und Blut enthielten sehr wenig, Haut und Haare etwas mehr, die Leber aber die weitaus grösste Menge). — A. J. Kunkel, Z. f. physiol. Ch. Bd. **44**, 1905, p. 511 (in normalen tierischen Organen wurde kein Arsen gefunden). — J. Justus, Dermatol. Ztschr. Bd. **12**, 1905, p. 277 (subkutan eingespritzte As-Verbindungen werden zunächst an das Plasma der Erythrocyten gebunden und dann an die Absonderungsorgane wie Haut, Niere, Leber, Darm abgegeben, wo sie im Plasma der Zellen mikrochemisch als Schwefelarsen nachweisbar sind). — A. Heffter, Arch. internat. Pharmacod. **15**, 1905, p. 399 (eine Bildung von Arsenlecithin und von Arsennuklein findet im Organismus nicht statt; dagegen wird As auch von totem Lebergewebe gebunden und kann zu irrigen Schlüssen über die vitale Bindung führen). — R. Schoepp, Vlaamsch Natur- en Geneeskundig Congres 1905, Sept.; Ap.-Ztg. 1906, Nr. 18, p. 168 (in einem Verg.-Falle enthielt die Magenwand in 420 g Substanz 1,258 g As_2O_3, also 5mal mehr als in dem von mir veröffentlichten Falle).

Zu S. 276. **Antimonialien.** Der englischen Tagespresse zufolge soll Dr. Pond in Liverpool festgestellt haben, dass die roten Gummiringe, welche beim Patentflaschenverschluss meist angewendet werden, die Ursache von Darmkrankheiten und insonderheit von Blinddarmentzündung sind. Fast ein Drittel des Gewichtes dieser Ringe bestehe aus Antimonpentasulfid. Dieses werde z. B. durch den Flascheninhalt aufgelöst und mit getrunken. Pond will wiederholt Antimon im Blinddarm vorgefunden haben als Ursache der Entzündung desselben. Viele englische Aerzte sollen diese Angaben bereits bestätigt haben. Mir selbst erscheinen dieselben sehr unwahrscheinlich. — Bode, Wchschr. f. Brauerei Jg. **22**, 1905, p. 410 (die vorstehenden Ausführungen von Pond werden bezweifelt. Da die Krankheitsfälle Antialkoholisten betrafen, vermutet Bode Vergiftung durch Saponine). — J. Bougault, Journ. de Pharm. et de Chimie 1906, p. 321 (eine neue Verbindung von Weinsäure und Antimon von der Formel $C_4H_3SbO_6$).

Zu S. 283. **Phosphor.** A. Kossel & Wakeman, B. kl. W. 1904, Nr. 41, p. 1067 (P verändert die Zusammensetzung der Eiweisssubstanzen der Leber in der Art, dass die Menge des Arginins, Histidins und Lysins unter den Spaltungsprodukten abnimmt). — Karl Landsteiner & V. Mucha, Cbl. f. allg. Path. u. path. An. Bd. **15**, 1904, p. 752 (die Behauptung von Rosenfeld, dass pathol. Fettvermehrung in der Niere nicht vorzukommen pflege und mikroskopisch nicht erkannt werden könne, ist unrichtig; der mikrosk. Nachweis des Fettes in der Niere hat höheren medizinischen Wert als der chemische. Bei der P-Verg. wird der Niere Fett oder eine fettartige Substanz zugeführt, während ihr Wassergehalt gleichzeitig abnimmt). — L. Mohr, Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. **1**, 1905 (der Verlust P-vergifteter Tiere an Kohlehydraten ist beträchtlich grösser als beim Hungern und betrifft namentlich die Leber). — Di Cristina, Virch. Arch. Bd. **181**, 1905, p. 509 (der P hat drei Wirkungen, erstens eine gefässlähmende, zweitens eine nekrotisierende, drittens eine steatogene, d. h. Fetteinlagerung begünstigende). — Henri Welsch, Arch. internat. Pharmacod. **14**, 1905, p. 197 (Hämoglobin und Blutkörperchen können bei Hunden nach der P-Verg. relativ zunehmen, absolut aber nehmen sie ab). — Derselbe, ebenda p. 211 (die P-Verg. ist eine Fermentintoxikation; diese Fermente bedingen eine Einschmelzung der Eiweisssubstanzen der Zellen). — R. v. Jaksch, W. kl. Rundschau 1905, Nr. 39, p. 694 (ein Fall von Polyneuritis, bedingt durch subakute oder chronische Phosphatolverg., d. h. durch medikamentöse Darreichung von Phosphorigsäureester des Kreosots; dieses Präparat ist kein Arzneimittel, sondern ein Gift und ruft typische Phosphorvergiftung hervor).

Zu S. 306. **Phosphornachweis.** A. Sorge, Vj. f. ger. M. [3 F.] Bd. **29**,

1905, p. 319 (drei Methoden, welche Binda eingeführt hat, werden empfohlen: 1. Mikroskopieren des Magendarminhaltes im Dunkeln bei erwärmtem Objektträger, wobei Aufleuchten vorkommt; 2. die Flamme einer Spirituslampe färbt sich grünlich, wenn P-haltiges Material aus der Leiche dem Spiritus zugesetzt wird; 3. mit $AgNO_3$ bestrichene Objektträger färben sich in dieser Flamme schwarz). — Stoenesco, Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég. 1904, juin (warme Empfehlung der Bindaschen Methode).

Zu S. 317. **Phosphorwasserstoff.** C. G. Santesson, Versuche über die Wirkung von Phosphorwasserstoff. St. Petersburg 1904 (P und H_3P wirken nicht identisch; H_3P lähmt das Herz, die Gefässe und die Atmung und färbt das Blut der Frösche bräunlich).

Zu S. 321. **Uransalze.** Frank E. Tylecote, Medical Chronicle 1904, sept. (Empfehlung des Uranium nitricum äusserlich auf Wunden, zum Einspritzen in die Harnröhre und in Dosen von 3 $\times$ 0,07 g innerlich bei Diabetes und Lungenschwindsucht. Ich kann vor diesen Indikationen nur dringend warnen). — Norman Walker, Scott. med. and surg. Journ. 1904, sept. (Uransalze in Pflasterform bei Lupus empfohlen).

Zu S. 324. **Merkurialien.** J. Justus, Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. **57**, 1901, H. 1—2, mit 3 Tafeln; Bd. **70**, 1904, H. 3; Bd. **75**, 1905, H. 2—3, mit 2 Tafeln (für die Frage des mikrosk. Nachw. des Hg in den Geweben von grosser Wichtigkeit). — Nikolsky, Wratschebn. Gaz. 1904; W. m. Presse 1904, Nr. 23, p. 1137 (bei mit Hg behandelten Frauen findet sich im menstruellen Blute 6—75mal mehr Hg als im Harn). — H. Schade, Z. f. exp. P. u. Ther. Bd. **1**, 1905 (die antiluetische Hg-Wirkung wird durch die Metallionenkatalyse erklärt). — Alfr. Martinet, Presse méd. 1905, juillet (Verg. durch das Amalgam einer Zahnplombe). — Régnier & Eilertsen, Les nouv. Remèdes 1905, p. 240 (mehrere Fälle von Hg-Verg. durch den mit Zinnober imprägnierten Kautschuk künstlicher Gebisse). — H. Eichhorst, Med. Klinik 1905, Nr. 4, p. 80 (Sepsis und Tod im Anschluss an Merkurialstomatitis). — Emil Neisser, Verlauf zweier Fälle von Sublimatverg. per os. Diss. Leipzig 1904. — Elbe, Virch. Arch. Bd. **182**, 1905, p. 445 (das im Blute und der Lymphe kreisende Hg übt nach Ricker einen Reiz auf die Nerven der Vasa renalia und ileocolica aus, der zu einer Verengerung von kleinen Arterien in den genannten Gefässgebieten, zur Herabsetzung des Blutdruckes in den zugehörigen Kapillaren und zur Aufhebung der Durchströmung derselben mit Blut führt. Infolge davon soll es in der Niere zu Nekrose des Epithels vieler gewundenen und geraden Harnkanälchen und im Blinddarm und Anfang des Kolon zu hämorrhagischer Infarzierung und Nekrose der Schleimhaut kommen).

Zu S. 340. **Silber.** Hanriot, Compt. rend. **136**, 1903, p. 1448 (das Collargol des Handels ist gar kein kolloides Silber, sondern das Alkalisalz der Collargolsäure und identisch mit einem von Paal aus lysalbinsaurem Silber dargestellten Präparate).

Zu S. 352. **Platin.** Rich. S. Handman & Ch. H. Wright, Brit. med. Journ. 1896, I, p. 529 (ein 7 Monate altes Kind erhielt innerlich 0,5 g Natriumplatinchlorid, bekam sofort Schmerzen, Brechdurchfall, Kollaps und starb trotz aller Belebungsmittel. Nur im Magen Platin nachweisbar). — F. Zunft, Studien über die Wirkung des Platins. Diss. Greifswald 1903 (mit Natriumplatinchlorid vergiftete Tiere zeigten in allen Fällen intensive Fettdegeneration der Nieren, oft auch des Herzens. Beim Menschen sollen nach Einnahme von 17 mg im Laufe von 5 Wochen, also nach durchschnittlicher täglicher Gabe von 0,3 mg Schlafsucht, starke Kopfschmerzen, Herzklopfen, Unregelmässigkeit des Pulses, Leibschmerzen mit Diarrhöe und Tenesmus, Schweisse, Akneeruption, Harndrang etc. etc. eingetreten sein).

Zu S. 352. **Blei** und seine Präparate. G. Meillères, Compt. rend. de la soc. biol. 1902, p. 1134; 1903, p. 517 u. 518 (das Blei wird vornehmlich durch Haare und Horngebilde ausgeschieden). — L. Lewin, B. kl. W. 1904, Nr. 50 (chron. Verg. des Auges mit Blei). — Otto Büsing, Ergebn. der Blutuntersuchungen bei Bleiarbeitern und ihre Verwertung für die Prophylaxe der chron. Bleiintoxikation. Diss. Rostock 1904. — Milton Miller, Ther. Gaz. 1904, Nr. 8 (Behandlung von chron. Durchfall mit Plumbum acetic. in Dosen von nur 0,06 g führte chron. Verg. herbei). — Herm. Weber, Vj. f. ger. M. 1904, H. 1 (über die bisherige Wirksamkeit der Gesetze gegen Bleivergiftung auf aussergewerblichem und gewerblichem Gebiete). — Einrichtung und Betrieb der Bleihütten. Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 16. Juni 1905. — Vorschriften für Betriebe, in

denen Maler-, Anstreicher-, Tüncher, Weissbinder- und Lackiererarbeiten ausgeführt werden. Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 27. Juni 1905 (mit einem Bleimerkblatt). — Bleiverg. in hüttenmännischen u. gewerblichen Betrieben. Ursachen u. Bekämpfung. Hrsgbn. vom k. k. arbeitstat. Amte im Handelsministerium. I. Teil: Bericht über die Erhebungen in Blei- u. Zinkhütten. Wien 1905. II. Teil: Bericht über Erhebungen in Bleiweiss- u. Bleioxydfabriken. Wien 1906 (mit 33 Bildern u. 4 Plänen). — J. M. Brückmann, Z. f. Unters. der Nahr.- u. Genussm. Bd. **9**, 1905, p. 1 (Unters. der bleiglasierten irdenen Geschirre Russlands in sanitärer Hinsicht). — Focke, Z. f. Med.-Beamte Jg. 18, 1905, p. 68 (bleihaltige Abziehbilder). — P. Buttenberg, Z. f. Unters. der Nahr.- u. Genussm. Bd. **10**, 1905, p. 111 (bleihaltiger havarierter Thee). — Rud. Boesch, Ueber die Bleivergiftungen, welche 1884—1905 in der Züricher med. Klinik beobachtet wurden. Diss. Zürich 1905 (142 Fälle). — Deléarde & E. Dubois, Presse méd. 1906, p. 98 (bei Bleikolik werden subdurale Injektionen von Kokain oder Stovain empfohlen). — Oettinger & Malloizel, Tribune méd. 1906, p. 150 (Meningitis saturnina subacuta). — Nedden, Graefes Arch. Bd. **63**, 1906, p. 319 (Hornhautschädigung).

Zu S. 382. **Wismut**verbindungen. C. Reichard, Chem.-Ztg. 1904, Nr. 86 (in ClH gelöstes Wismut färbt sich mit einem Ueberschuss von Brucin prachtvoll rot, und zwar schon in der Kälte; kein Metall thut dies. Antimon färbt sich auch, aber erst in der Hitze). — Mahne, B. kl. W. 1905, p. 232 (10%ige Wismutsalbe bei Verbrennung wirkte letal; Zahnfleisch u. Kolon blauschwarz, Nieren parenchymatös entartet).

Zu S. 388. **Zinn.** K. B. Lehmann, M. m. W. 1905, p. 2348 (über die Bedingungen der Zinnlösung in Konservebüchsen).

Zu S. 399. **Kadmium.** Gawalowski, Z. d. allgem. österr. Apoth.-Ver. 1905, p. 451 (es giebt Zinntuben, welche 66% Kadmium enthalten; Schaden scheint dies nicht zu bedingen).

Zu S. 400. **Kupfer.** E. Schäffer, Neue Therapie Jg. 1, 1903, Nr. 9, p. 276 (Mord durch Kupfersulfat bei einem Säugling. Hämorrhag. Entzündung des Dick- und Dünndarms; toxische Nierendegeneration, Leber trübe geschwellt, von Blutaustritten durchsetzt. In Leber und Darm Cu nachweisbar). — Giere, D. Mediz.-Ztg. 1904, Nr. 41—44 (Kupferverg. vom gerichtsärztlichen Standpunkte aus). — Spannbauer, Ther. Mh. 1905, p. 52 (Verg. durch Kupfersulfat äusserlich). — Henry Kraemer, Americ. Journ. Pharm. 1905, june, p. 265 (wichtige Tabelle über den Gehalt pflanzlicher und tierischer Produkte an Kupfer). — Karl Ebert, Ap.-Ztg. 1905, p. 908 (zum Nachweis minimaler Kupfermengen in Wasser filtriert man diese durch Baumwolle, welche das Cu aufspeichert).

Zu S. 409. **Aluminium.** W. Rothert, Bot. Ztg. 1906, p. 43 (zwar nehmen sämtliche Pflanzen aus dem Boden Aluminium auf, aber es wird in den Wurzeln zurückgehalten. Die löslichen Aluminiumsalze wirken schon bei grosser Verdünnung schädlich auf die Pflanzen).

Zu S. 434. **Tierische Gifte.** Edw. St. Faust, Die tierischen Gifte. Braunschweig 1906 (erschöpfend).

Zu S. 435. **Kantharidin.** Alex. Ellinger, M. m. W. 1905, p. 345 (Haferkaninchen bekommen nach Kanth. viel leichter Albuminurie und Hämaturie als Rübenkaninchen; beim Menschen bietet das Alkalischmachen des Harns wahrscheinlich Nutzen).

Zu S. 448. **Bienengift.** C. Phisalix, Compt. rend. **139**, 1904, p. 326. — Osk. Bloch, Hospitaltidende 1904, Nr. 28 (Bemerkungen über Tod an Bienenstich).

Zu S. 463. **Gifte der übrigen Wirbellosen.** Richet, Chem. Cbl. 1905, II, p. 264 (das Seenesselgift ist ein Gemisch von Thalassin und Congestin).

Zu S. 464. **Gifte der Würmer.** Hechte mit Bothriocephalus latus, von denen ich anderswo behauptet habe, dass sie in Deutschland nicht vorkommen, sind leider, wie ich jetzt erfahre, im Starnberger See, in Ostpreussen und in Berlin beobachtet worden. — Em. Rosenqvist, Ueber den Eiweissstoffwechsel bei der perniciösen Anämie, mit spezieller Berücksichtigung der Bothriocephalus-Anämie. Berlin 1903.

Zu S. 465, Zeile 3. Lies Nacktschnecken statt Nachtschnecken.

Zu S. 475. **Schlangengift.** C. Phisalix, Compt. rend. **138**, 1904, p. 1459 (Vipern u. Nattern haben in ihrem Blute ein Antitoxin gegen ihr eigenes Gift). — Preston Kyes, B. kl. W. 1904, Nr. 19, p. 494 (das Kobragift wird durch Lecithin erst aktiviert). — Zeliony, Virch. Arch. Bd. **179**, 1905, p. 36 (Schlangengift macht bei Einspritzung in den Muskel hier Nekrose und wachsartige Degeneration. mit Tafel). — Phisalix, Compt. rend. **140**, 1905, p. 1719 (Viperneier sind un-

bebrütet ungiftig, werden aber durch das Bebrüten giftig). — Lotze, D. m. W. 1905, p. 2085; M. m. W. 1906, Nr. 1 (Zusammenfassung über Schlangengift. Zwei eigene Fälle von Kreuzotterbiss).

Zu S. 476, Z. 11 von unten. Lies Trigonocephalus statt Trich.

Zu S. 489. **Gifte der Fische.** Guilly, De la petite vive. Lille 1904 (Trachinus Vipera). — E. Gley, Compt. rend. **138**, 1904, p. 1547 (das Blut der Torpedo marmorata enthält ein Gift für Hunde, Kaninchen u. Meerschweinchen).

Zu S. 506. **Säugetiergifte.** Ich habe unerwähnt gelassen, dass das männliche Schnabeltier, Ornithorhynchus paradoxus, jederseits eine an den Hinterfüssen im sogen. Sporn sich öffnende echte Giftdrüse besitzt. Das eiweissreiche Sekret derselben veranlasst nach Anderson Stuarts Versuchen an Jagdhunden Sopor und Atemlähmung. Lokal wirkt es reizend. Es hat grosse Aehnlichkeit mit dem Gifte gewisser Schlangen wie Bothrops, ermangelt aber der hämolytischen und proteolytischen Komponente. Die vollständige Lit. findet sich bei Faust, Die tierischen Gifte (Braunschweig 1906), p. 12—16.

Zu S. 513, Zeile 2. Lies Lingua statt Ligna. — J. Chevalier, M. m. W. 1905, Nr. 8 (Anemonenextrakt therapeutisch empfohlen).

Zu S. 519. **Primula obconica.** Victor Pflanz, Ueber Dermatitis nach Primula obconica. Diss. Rostock 1905.

Zu S. 524. **Aetherische Oele.** Herm. Brüning, Inn. Cbl. 1906, Nr. 14 (Versuche in meinem Institute über die antiseptischen Eigenschaften sehr vieler äther. Oele und Substanzen daraus).

Zu S. 532. **Terpentinöl.** Dombrowsky, Arch. f. Hyg. Bd. **50**, p. 183 (Milch nimmt den Geruch von Terpentinöl und von Anisöl leicht an). — Ad. Drescher, Z. f. Med.-Beamte 1906, p. 131 (letale Verg. eines Mannes durch Einatmen von Terpentinöl. Hyperämie der Gehirnhautgefässe, leichte Anschoppung der Lunge, Hyperämie der Leber, Milz und namentlich der Nieren. Urin roch nicht nach Veilchen, wie ich dies für schwere Verg. schon 1877 angegeben habe).

Zu S. 535. **Senföl.** Meyer, Virch. Arch. Bd. **180**, 1905, H. 3 (Allylsenföl machte bei Meyers Kaninchen nach subkut. Einspritzung keine Lebernekrosen).

Zu S. 538. **Butylsenföl.** K. Feist, Ap.-Ztg. 1905, Nr. 82, p. 832 (im äth. Oel der Cardamine amara sekundäres Butylsenföl).

Zu S. 544. **Eugenol.** Das Benediktenkraut, Geum urbanum L. (Rosaceae), enthält ein Glykosid Gein und ein Enzym Gease, welches das Glykosid in Eugenol und Zucker zerlegt. Die bei uns für diese Pflanze nicht seltene Bezeichnung Nelkenwurz hat also volle Berechtigung. Beide Stoffe, Gein und Gease, finden sich auch in der Wurzel von Geum rivale L. Em. Bourquelot & H. Hérissey, Compt. rend. **140**, 1905, p. 870 u. 1329; Journ. de Pharm. Chim. **21**, 1905, p. 481.

Zu S. 544. **Safran.** Einen neuen Fall von letaler Safranvergiftung bei einem Mädchen, die nicht gravid war, beschrieb soeben Ferraris (Gazz. degli Osped. 1905, 30. März). Er verlief mit Koliken, Brechdurchfall, Konvulsionen, Delirien und Koma. Die Sektion ergab Anfüllung des Darmes mit Safran; der Harn war blutig; sonst alles normal. — Der Safranfarbstoff, Polychroit, Crocin oder Crocetin ist eine Säure, deren Ammoniumsalz Decker (Chem.-Ztg. 1906, Nr. 18) soeben in Krystallen dargestellt hat. Ob dieser Farbstoff der Träger der Giftwirkung ist, ist unbekannt.

Zu S. 545. **Safrol.** Waldvogel, M. m. W. 1905, Nr. 5 (Isosafrol macht bei Menschen und Kan. Venenerweiterungen; ferner hat es intensive Wirkungen auf das Nervensystem und die Parenchymzellen lebenswichtiger Organe).

Zu S. 556, Zeile 4. Lies Hexamethyläther statt Hexamamethyläther.

Zu S. 558, Zeile 6 von unten im Kleingedruckten lies Stocquart statt Socquart.

Zu S. 569. **Filix mas.** Stülp, Arch. f. Augenhk. Bd. **51**, 1906, H. 2 (dauernde Filixamaurose bei der Wurmkur der Bergleute. Primär handelt es sich lediglich um Gefässveränderungen; erst sekundär gehen nervöse Elemente zu Grunde).

Zu S. 583. **Pollentoxin.** Em. Fink, D. Aerzte-Ztg. 1905, Nr. 6, p. 121 (die Dunbarsche Lehre vom Pollentoxin und -antitoxin soll von seinem Assistenten Weichardt stammen. Graminol, d. h. Pflanzenfresserserum nicht immunisierter Tiere, soll therapeutisch dem Pollantin gleichwertig sein).

Zu S. 590. **Maidismus.** E. v. Neusser, W. m. Presse 1905, Nr. 41, p. 1954.

Zu S. 598. **Mutterkorn.** Ernst Vahlen, D. m. W. 1905, Nr. 32, p. 1263 (im Mutterkorn ist ein therapeutisch brauchbarer, relativ ungiftiger Stoff, Clavin

$C_{11}H_{22}N_2O_4$, unlöslich in kaltem absol. Alkohol und in Aether). — Torald Sollmann, Journ. of the Americ. med. Assoc. 1905, july 22 (Mutterkornextrakt erniedrigt den Blutdruck bei intravenöser Injektion, erhöht ihn aber nach Zerstörung des Rückenmarks). — Ph. Jolly, Die Einwirkung des Mutterkorns auf die Zirkulation. Preisschrift, Göttingen 1905 (Chrysotoxin erhöht kurzdauernd etwas den Blutdruck durch centrale und periphere Reizung, andere Präparate nicht. Lit. sorgfältig gesammelt).

Zu S. 622. **Amanita phalloides.** Weitere Mitteilungen über diesen wichtigen Pilz bringt aus meinem Institute demnächst Karl Vogt, Beitrag zur Kenntnis der Wirkungen der Amanita phalloides. Diss. Rostock 1906.

Zu S. 636—638. **Endo- und Ektotoxine.** H. Lüdke, B. kl. W. 1906, Nr. 1—2 (Dysenterietoxin).

Zu. S. 640. **Botulismustoxin.** M. Kolb, Med. Klinik 1905, Nr. 4, p. 84 (kasuistischer Beitrag).

Zu S. 643. **Pankreasfermente.** N. Guleke, Langenbecks Arch. Bd. 78, 1906, H. 4 (Pankreasnekrose ist eine Trypsinvergiftung. Wichtige Tierversuche).

Zu S. 654, Zeile 6 des Abschnitt 2 lies auxochrome statt auxophore.

Zu S. 657. Mit **Safranin** ist nicht der oben (S. 1248) erwähnte saure Farbstoff des Safran und auch nicht das Safransurrogat oder Martiusgelb zu verwechseln.

Zu S. 659. **Fluoreszierende Stoffe.** A. Jodlbauer & H. v. Tappeiner, M. m. W. 1904, Nr. 25. — G. Sacharoff & H. Sachs, ebenda 1905, Nr. 7, p. 297. — A. Jodlbauer & v. Tappeiner, D. Arch. f. kl. M. Bd. **82**, 1905, p. 520 u. Bd. **84**, 1905, p. 529; M. m. W. 1905, Nr. 47; Chem. Ber. Jg. **38**, 1905, p. 2602 (wichtige neue Thatsachen nach der verschiedensten Richtung hin).

Zu S. 682. **Weisse Blutkörperchen.** Friedr. Krüger, Arch. exp. P. Bd. **51**, 1904, p. 325 (Beziehungen der Leukocyten zur Blutgerinnung). — Edm. Weil, W. kl. W. 1905, Nr. 25; B. kl. W. 1906, Nr. 70 (das Agressin des Subtilis verhindert die Phagocytose der Heubazillen selbst im Reagenzglase, indem es die Phagocyten schädigt).

Zu S. 686. **Wasserstoffsuperoxyd.** F. Battelli & L. Stern, Archivio di Fisiologia **2**, 1905, fasc. 4, p. 471 (über Katalase). — Dieselben, Compt. rend. de la soc. de Biol. **59**, 1905, p. 521; Journ. de Phys. et de Path. gén. 1905, nov., Nr. 6, p. 919 (Antikatalase). — Heffter, Schweizer W. f. Chem. u. Pharm. 1904, p. 320 (Jodkalium mit Schweinefett verrieben wird unter H_2O_2-Bildung zersetzt).

Zu S. 690. **Thrombin.** Herm. Kaposi, Mitt. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. **13**, 1905, H. 3 (Gelatine u. Hirudin). — Bordet & Gengou, Ann. de l'Inst. Pasteur 1903, Nr. 12, p. 822 (natives Blut mit 5% Kochsalz bleibt wochenlang ungeronnen und enthält Proferment; beim Verdünnen genügt die Berührung mit jedem beliebigen Fremdkörper, um aus Proferment Ferment zu bilden und die Gerinnung einzuleiten).

Zu S. 695. **Ricin.** Martin Jacoby, Hofmeisters Beitr. Bd. **2**, 1902. — Osborne, Mendel & Harris, Americ. Journ. of Phys. **14**, 1905, p. 259 (Darstellung eines sehr reinen Ricins, von dem ein Tausendstel Milligramm pro kg Kan. letal wirkt. Das Gift erträgt ziemlich starkes Erhitzen, wird aber von Trypsin entgiftet. Es gehört chemisch zu den Albuminen).

Zu S. 710, Zeile 4 von unten. Lies Syringasäure statt Syringinsäure.

Zu S. 712. **Präzipitine.** Arthur Klein, Bakt. Cbl. I. Abt. Bd. **39**, 1905, p. 438 (sehr wichtige Arbeit über Erythropräzipitin, Serumpräzipitin, Erythrocytenagglutinin u. Stromaagglutinin). — Peskind, Americ. Journ. of Phys. 1902, nov., 1903, febr.; Americ. Journ. of med. sc. 1904, june (Rolle der roten Blutkörperchen bei der Agglutination und der Hämolyse).

Zu S. 720. **Animalische Hämolysine.** L. Camus & E. Gley, Compt. rend. **140**, 1905, p. 1717 (Aalblutserum ist für die Blutkörperchen des Murmeltieres ohne hämolytische Wirkung).

Zu S. 740. **Lecithine.** Peskind, Americ. Journ. of Phys. **12**, 1904, Nr. 11, p. 184 (die Aetherhämolyse der Blutkörperchen hängt mit der Auflösung von Lecithin und Cholesterin zusammen). — Olinto Puscucci, Hofmeisters Beitr. Bd. **6**, 1905, p. 543 (die Stromata der roten Blutkörperchen bestehen hauptsächlich aus Lecithin u. Cholesterin. Nur die Markscheide der Nerven enthält noch ähnlich grosse Mengen. Mit Hilfe eines Gemisches von Cholesterin u. Lecithin kann man ähnliche Membranen machen, wie die Blutkörperchen sie haben. Eintauchen dieser Membranen in Saponine, in Tetanolysin, in Kobragift löst diese Membranen unter

Anätzung teilweise auf). — Landsberg, Cbl. f. d. ges. Phys. u. Path. des Stoffwechsels Jg. 1906, Nr. 7 (grosse Zusammenstellung über Lecithin mit Aufzählung von 203 Arbeiten).

Zu S. 741. **Seifen.** O. Hess, M. m. W. 1903, Nr. 44 (es wird die Frage ventiliert, ob der Tod bei Pankreasnekrose eine Seifenverg. ist. Vergl. oben S. 1249 die Arbeit von Guleke, welcher im anderen Sinne sich ausspricht).

Zu S. 744. **Saponinsubstanzen.** Puscucci, siehe oben S. 1249. — Boorsma, Chem. Cbl. 1905, II, p. 975 (verschiedene neue Saponine). — L. Rosenthaler, Arch. der Pharmazie Bd. **243**, 1905, p. 496 (die Rad. Saponariae albae enthält ein Gemenge zweier Saponine $C_{18}H_{28}O_{10}$ u. $C_{19}H_{30}O_{10}$. Die Spaltung ergiebt ausser Sapogenin Arabinose und einen anderen Zucker). — W. Hausmann, Hofmeisters Beitr. Bd. **6**, 1905, p. 567 (die Saponinentgiftung ist für die Cholesterinnatur einer Substanz entscheidend). — J. Brandl, Arch. exp. P. Bd. **54**, 1906, p. 245 (ungemein wichtige Angaben über das Sapotoxin und Sapogenin der Kornrade).

Zu S. 774, Z. 6 von unten. Lies Winckel statt Winkel.

Zu S. 781, Anhang, Zeile 3. Lies Oxyhydrochinon statt Oxydrochinon.

Zu S. 784. **Pyrodin.** T. W. Tallqvist, Ueber experimentelle Blutgiftanämien. Berlin 1900 (Pyrodin und Pyrogallol machen perniciöse Anämie). — Meinertz, Z. f. exp. P. u. Ther. Bd. **2**, 1905, p. 602. — M. Mosse & M. Rothmann, D. m. W. 1906, Nr. 4, p. 134 (Rückenmarkdegeneration durch chron. Pyrodinverg.).

Zu S. 786. **Phenylendiamin.** E. Erdmann & E. Vahlen, Arch. exp. P. Bd. **53**, 1905, p. 401 (Wirk. des Paraphenylendiamin u. Chinondiimin). — E. Erdmann, Z. f. angew. Chemie Jg. **18**, 1905, H. 35 (Ursolfärberei).

Zu S. 821. **Schwefelkohlenstoff.** E. Harmsen, Vj. f. ger. M. Bd. **30**, 1905, p. 149 u. 422 (ausführliche Abhandlung mit Lit.).

Zu S. 831. **Schwefelwasserstoff.** van den Bergh & Grutterink, B. kl. W. 1906, Nr. 1, p. 7 (3 Fälle von chron. Obstipation mit starker H_2S-Entwickelung und Sulfomethämoglobinbildung im Blute). — Herm. Brüning, Z. f. exp. P. u. Ther. Bd. **3**, 1906, p. 157 (Verhalten des Schwefels zur Milch und zur Schleimhaut des Magendarmkanales; Versuche meines Institutes). — Derselbe, Inn. Cbl. 1906, Nr. 14 (äth. Oele in ihrem Verhalten zur H_2S-Bildung in einem Gemisch von Milch und Schwefel; Versuche meines Institutes).

Zu S. 835. **Blausäure.** Em. Bourquelot & Em. Danjou, Compt. rend. **141**, 1905, p. 598 (das Sambunigrin der Holunderblätter ist mit Amygdonitril $C_{14}H_{17}NO_6$ identisch). — L. van Itallie, Journ. de Pharm. Chim. **22**, 1905, p. 337 (in Thalictrum aquilegiaefolium findet sich eine CNH-Verbindung). — L. van Itallie, Pharm. Weekbl. 1905, Nr. 51 (in 100 g entfetteten Samen von Sorbus aucuparia 72,9 mg CNH; Fütterung von Ratten und Mäusen mit Vogelbeeren wirkt aber nicht giftig). — H. Hérissey, Journ. de Pharm. Chim. 1905, p. 559 u. 1906, Nr. 1 (das Kirschlorbeerglykosid Prulaurasin ist mit dem Sambunigrin und Amygdonitril identisch). — C. Dammann & M. Behrens, D. tierärztl. Wchschr. 1906, Nr. 1—2 (Massenvergiftung von Haustieren durch die Früchte von Phaseolus lunatus, welche von Hamburg aus als Javabohnen zur Viehfütterung verkauft waren). — Ther. Mh. 1906, Nr. 1 (erfolgreicher Selbstmord durch eine Handvoll bitterer Mandeln, trotz baldiger Magenausspülung).

Zu S. 896. **Chloroform.** Nicloux, Chem. Cbl. 1906, I, p. 775 (die zur Narkose im Blute nötige Chloroformmenge beträgt bei Kaninchen 50 mg pro 100 g Blut).

Zu S. 946. **Methylalkohol.** Windahl, Allm. svenska läkartidn. 1905, p. 289 (2 Arbeiter tranken Methylalkohol unter Kaffee und starben; der eine hatte nur einmal, der andere zweimal getrunken).

Zu S. 963. **Veronal.** Franz Ehrlich, M. m. W. 1906, Nr. 12 (2 Fälle von Selbstmord, der eine durch 11 g, der andere durch 15 g Veronal. Im zweiten Falle nach 15 Minuten Bewusstlosigkeit und sehr enge Pupillen. Atropin, 6mal 0,5 mg, erweiterte die Pupillen, nützte sonst aber nicht. Tod nach 20 Stunden).

Zu S. 1025. **Eukain.** J. Kraus, D. m. W. 1906, Nr. 2 (Verg. durch intraurethrale Injektion von 10 ccm einer 2%igen Lösung von β-Eukain; Excitation, Dyspnöe, Zuckungen, Sprachlähmung).

Zu S. 1027. **Stovain.** Trautenroth, D. m. W. 1906, Nr. 7 (eine Verg., welche auf 0,06 Stovain, zur Rückenmarksanästhesie verwendet, beruhen soll). — R. Klien, D. m. W. 1906, 22. März (Polemik berechtigter Art gegen Trautenroth).

Sachregister.

B.

D.

E.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

O.

Q.

R.

U.



